

Der Einfluß von Coffein auf Reparaturmechanismen
in Stadium-7 Oozyten eines Wildstammes (+K) und
eines strahlenresistenten Stammes (RÖI₄) von
DROSOPHILA MELANOGASTER

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt dem Fachbereich Biologie
der Freien Universität Berlin

von
Hafiz Ibrahim Abdalla
aus Alexandria

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0056

Der Einfluß von Coffein auf Reparaturmechanismen
in Stadium-7 Oozyten eines Wildstammes (+K) und
eines strahlenresistenten Stammes (RÖI₄) von
DROSOPHILA MELANOGASTER

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt dem Fachbereich Biologie
der Freien Universität Berlin

von
Hafiz Ibrahim Abdalla
aus Alexandria

1. Berichterstatter: Prof. Dr. NÖTHEL

2. Berichterstatter: Prof. Dr. LÜERS



Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1977

Tag der Promotion:

Inhaltsübersicht

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
A. Allgemeine Einführung	4
B. Coffein und Mutagenese	6
C. Das System relativer genetischer Strahlenresistenz in RÖI ₄	10
II. Material und Methoden	13
A. Ausgangs- und Substitutions- Stämme	13
B. Aufzuchtbedingungen, Gewinnen unreifer Oozyten	18
C. Applikation des Coffein, Bestrah- lungsbedingungen und -dosen	19
D. Nachweis von Mutationen	20
1. Dominante Letalfaktoren	20
2. X-Chromosomen-Verlust	21
3. Rezessive, geschlechtsge- bundene Letalfaktoren	21
E. Statistik	23
III. Versuchsergebnisse	24
A. Dominante Letalfaktoren	24
B. X-Chromosomen-Verlust	44
C. Rezessive, geschlechtsge- bundene Letalfaktoren	61
IV. Diskussion	68
V. Zusammenfassung	87
VI. Literaturverzeichnis	91
VII. Tabellen	106
VIII. Anhang	153

I. Einleitung

A. Allgemeine Einführung

MULLER gelang im Jahre 1927 der erste eindeutige Nachweis für die Veränderbarkeit des Erbguts (70). Er induzierte bei der Taufliede *Drosophila melanogaster* Mutationen durch Röntgenstrahlen und wies sie kreuzungsanalytisch nach. Seither spielt die Strahlen-genetik bei der Untersuchung des Mutationsprozesses eine große Rolle. Auf MULLER's erste Arbeiten folgten eingehende Untersuchungen vieler Autoren über die mutationsauslösende Wirkung ionisierender Strahlen. Sie führten Ende der dreißiger Jahre zur Formulierung der Treffer-Theorie (46, 116).

Anfang der vierziger Jahre wurde unabhängig von mehreren Arbeitsgruppen an verschiedenen Objekten, z.B. *Drosophila* (7) und Pflanzen (82), die mutagene Wirkung chemischer Agenzien nachgewiesen. Seither wurde eine rapide ansteigende Zahl sehr unterschiedlicher Substanzen als Mutagene erkannt (für eine neuere Zusammenstellung s. 26). Dazu gehören u.a. Formaldehyd, Urethan, Dimethyl-sulphat (93-95) und Äthylenimine (53). Besonders interessant sind dabei Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und mutagener Wirkung (53-57, 81).

In den letzten Jahren fanden zunehmend Agenzien Beachtung, die den chemisch- bzw. strahleninduzierten Mutationsprozeß modifizieren können. Hier sind insbesondere Sauerstoff und Stickstoff zu nennen, sowie Stoffwechsel-Inhibitoren wie Natriumfluorid, Chloramphenicol und Actinomycin-D (110).

So wurde nachgewiesen, daß die Empfindlichkeitsunterschiede gegenüber der Induktion von Mutationen in den postmeiotischen Keimzellstadien der Männchen von *Drosophila* auf dem Sauerstoff-Gehalt, auf der Sauerstoff-abhängigen Empfindlichkeit der Zellen und auf den Sauerstoff-bedürftigen Reparaturprozessen beruhen (111).

Immer genauer wurden auch genetische Faktoren analysiert, die die Mutagen-Empfindlichkeit und insbesondere die verschiedenen enzymatischen Reparaturprozesse bei DNS-Schäden steuern. Veränderungen dieser Faktoren können zur Erhöhung bzw. Senkung der natürlichen und induzierten Mutationsrate führen (24). Zu ihnen gehören auch Mutatorgene und Suppressorgene im Bakteriophagen T_4 (25) in *Escherichia coli* (20) und bei *Drosophila melanogaster* (31). Diese Faktoren ermöglichen es den Organismen, ihre Mutationsrate zu regulieren.

Insgesamt stellt sich damit heute der Mutationsprozeß als sehr komplexer Vorgang dar. Die Analyse einzelner Schritte in dieser Ereigniskette wird durch gezielte Kombinationen einzelner jener Faktoren gefördert, die den Mutationsprozeß beeinflussen. Dazu gehört die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Erbfaktoren, die die Mutagenese regulieren, und Agenzien, die den Mutationsprozeß modifizieren können. Dabei sind natürlich die übrigen Parameter konstant zu erhalten: das verwendete Mutagen, Zellstadium und -milieu sowie der genetische Background. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß eines weitverbreiteten Agens auf eine genetisch gesteuerte relative Mutationsresistenz getestet werden, die sich in einer Population unter hoher Mutationsbelastung entwickelt hat und insoweit

einen interessanten Aspekt der evolutiven Anpassungsfähigkeit der Organismen darstellt. Das Agens ist Coffein. Das Resistenzsystem ist das einer generationenlang bestrahlten Laborpopulation von *Drosophila melanogaster* ($R\ddot{O}I_4$). In den folgenden beiden Unterkapiteln sollen die bisherigen Erkenntnisse über die Wirkung des Coffein in der Mutagenese und über das System relativer genetischer Strahlenresistenz in $R\ddot{O}I_4$ beschrieben werden, bevor die eigentliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit formuliert wird.

B. Coffein und Mutagenese

Coffein kommt in vielen Pflanzen vor. Für den Menschen ist Coffein von Bedeutung, weil es in zahlreichen Getränken und Medikamenten enthalten ist. Die Menge des Coffeins ist in den diversen Getränken nicht allzu unterschiedlich: Eine Tasse Kaffee enthält 95 - 125 mg Coffein, eine Tasse Tee 60 - 90 mg, eine Tasse Kakao 30 - 50 mg und 360 ml Coca-Cola enthalten 35 - 55 mg Coffein (117). Im Durchschnitt wird täglich von großen Teilen der menschlichen Population eine Menge von 1 mg Coffein pro kg Körpergewicht aufgenommen (30).

Das Coffein wird im menschlichen Verdauungstrakt schnell absorbiert. Es wird auf verschiedene Gewebe verteilt, wobei es häufig zu methylierter Harnsäure oder demethyliertem Coffein transformiert wird. Die durchschnittliche Verweildauer des Coffein in den Geweben beträgt 3,5 Stunden. Eine von Tag zu Tag ansteigende Akkumulierung gibt es nicht (8).

Im Jahre 1948 wurden unabhängig von WITKIN (an *Escherichia coli*, s. 21) und FRIES (am Pilz *Ophiostoma multiannulatum*, 27) erstmalig erhöhte Absterbe- und Mutationsraten nach Coffein-Behandlung beschrieben. Die Wirkung des Coffeins erwies sich dabei als modifizierbar. Sie bedarf der Anwesenheit von Sauerstoff und wird durch die Purine Adenin und Guanin unterdrückt (80). GLASS und NOVIK (28) konnten durch Einsatz spezifischer Stoffwechsel-Inhibitoren zeigen, daß Coffein auf die DNS-Synthese einwirkt. Bei *Vicia faba* und *Allium proliferum* wurde nachgewiesen, daß Coffein-Applikation nach der DNS-Replikation (d.h. G₂- oder Prophase) zu Chromosomenbrüchen führt (37 - 39). Die Untersuchung menschlicher Zellkulturen (HeLa) führte zu dem Befund einer chromosomenbrechenden Wirkung des Coffeins, die zunächst linear mit der Coffein-Konzentration zunimmt und bei höheren Konzentrationen stärker als linear ansteigt (83). Dagegen konnte bei der Maus (14, 59) und beim Chinesischen Hamster (98) mit keiner der verschiedenen angewendeten Untersuchungsmethoden eine mutagene Wirkung des Coffeins bestätigt werden.

Ähnlich den an Säugetieren erhobenen Befunden sind auch die an *Drosophila* in zahlreichen Untersuchungen (5, 6, 9, 15, 67, 68, 84, 125, 130) gewonnenen Ergebnisse widersprüchlich (s. auch Liste 1 im Anhang). Beachtenswert ist, daß auch unter Verwendung desselben Testsystems im selben Labor (vgl. 5 und 15) widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden: Einmal erwies sich das Coffein als schwach (aber signifikant) mutagen, einmal als nicht mutagen.

Ebenfalls uneinheitlich sind die Befunde zur Wirkung des Coffein auf die Mutationsentstehung nach Einwirken eines anderen Mutagens. Die Abtötungs- und Mutationsraten nach UV-Bestrahlung werden beim Wildtyp von *Escherichia coli* durch Coffein erhöht (40, 108, 123, 124), nicht jedoch bei der für Excision-Repair defizienten Mutante hcr^- (18, 33, 66, 104, 109). Die Häufigkeit von Chromosomenschäden nach UV-Bestrahlung wird unter Coffein-Einwirkung nach der Bestrahlung in Zellkulturen des Chinesischen Hamsters erhöht (40 - 42). Die Produktion von Chromosomenbrüchen durch ionisierende Strahlen nimmt nach Applikation von Coffein bei *Hardeum vulgare* offenbar zu (3, 128), ebenso bei *Zea mays* (40), wobei auch die Zuführung von Coffein nach Bestrahlung wirksam ist, wenn Stadien der G_2 - oder der Prophase exponiert werden (40 - 42). Dagegen bleibt Coffein bei *Vicia faba* im wesentlichen unwirksam (42, 115). Die Wirkung verschiedener Chemomutagene (Maleic hydrazid, Bleomycin, Thiotepa, Mitomycin-C, Methylmethanesulphonat u.a.) wird nach KIHLMAN et al. (42) bei den untersuchten Pflanzen (*Vicia faba* und *Allium proliferum*) durch Coffein verstärkt. Dabei ist eine Coffein-Nachbehandlung wirksam, wenn zuvor Stadien der S-Phase (bei Maleic hydrazid) sowie der G_2 - und S-Phase (bei Bleomycin) dem Chemomutagen ausgesetzt waren (42, 115).

Interpretationen dieser Ergebnisse gehen von den Befunden an *Escherichia coli* aus. Coffein ist offenbar deshalb in hcr^- Mutanten wirkungslos, weil es das Excision-Repair Uv-induzierter DNS-Schäden hemmt. Nach LUMB et al. (58) soll dabei das Coffein das Ausschneiden von Pyrimidin-Dimeren verhindern, nach GRIGG (32) und LEHMANN (47) die Repair-Synthese der DNS.

Andererseits wiesen LEHMANN und KIRK-BELL (48) an Zellen der Maus und des Chinesischen Hamsters nach, daß die Entfernung UV-induzierter Pyrimidin-Dimere und die Lückenfüllung durch Postreplikations-Repair spezifisch durch Coffein gehemmt wird. KIHLMAN et al. (42) untersuchten an *Vicia faba* Beziehungen zwischen den Potenzierungseffekten des Coffein und den chemisch-induzierten Schäden. Er fand eine Korrelation zwischen der Wirkung von Coffein und der Induktion von Chromosomenschäden in der S-Phase. Er deutet die Coffein-Einwirkung deshalb als Beeinträchtigung von Postreplikations-Repair. Nach ROBERTS et al. (97) hat Coffein keine Wirkung auf die Repair-Synthese in Zellkulturen vom Chinesischen Hamster, die mit Senfgas behandelt worden waren, wobei das Coffein ein Repair der in der S-Phase induzierten Schäden verhindert. Die Schlußfolgerung ist auch hier, daß Coffein das Postreplikations-Repair beeinträchtigt.

Bei *Drosophila* liegen bisher nur wenige Befunde zur Wirkung des Coffein auf die Mutationsentstehung nach Einwirken eines anderen Mutagens vor (61 - 65, 69, 131, s. auch Liste 1 im Anhang). Sie betreffen ausnahmslos die Induktion von Mutationen durch ionisierende Strahlen. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der o.a. Hypothese, daß Coffein spezifisch einen Mechanismus der Reparatur von (strahleninduzierten) DNS-Schäden hemmt: Nach Bestrahlung von Spermien können Schäden am Erbmateriel nach der Befruchtung repariert werden. Die Reparaturmechanismen werden vom Genotyp des reifen Eies (= mütterliches Genom) gesteuert (60, 112, 114, 125 - 127). Sie sind teilweise durch Coffein hemmbar (61 - 65, 131). Dagegen hat Coffein keinen Effekt auf den strahleninduzierten Mutationsprozeß in

allen Stadien der Spermatogenese (62, 69) und in normalen unreifen Oozyten (62).

C. Das System relativer genetischer Strahlenresistenz in RÖI₄

Ausgehend vom Laborstamm Berlin wild von *Drosophila melanogaster* hat NÖTHEL (72) die bestrahlte Population RÖI aufgebaut. In ihr wurden in jeder Generation postmeiotische Spermatogenese-Stadien und Oozyten der späten Pro- und frühen Metaphase I einer akuten Röntgenbestrahlung mit 2100 R ausgesetzt. Nach über 220 Generationen unter Bestrahlung wurde die Strahlenempfindlichkeit untersucht. Die Stadium-7 Oozyten (Prophase I) von RÖI erwiesen sich gegenüber der Induktion von dominanten Letalen, X-Chromosomen-Verlust und rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren als weniger empfindlich als die gleichen Stadien in Berlin wild. Das Resistenzsystem wirkt dosismodifizierend: Zur Erzielung gleicher Effekte sind in RÖI 1,8-fach höhere Dosen erforderlich als in Berlin wild, d.h. der Dosis-**Erhöhungs-Faktor**(DEF) beträgt 1,8.

Im Gegensatz zu den Oozyten sind die Stadien der Spermatogenese in ihrer Strahlenempfindlichkeit unverändert geblieben (71). Auch in der Oogenese ist die relative Resistenz für einen Abschnitt der Prophase I spezifisch, der nach dem Crossing-over beginnt und vor der frühen Metaphase endet (73, 76). Dabei sind nur die Oozyten selbst unempfindlicher und nicht die jeweils mit ihnen in einer Zyste verbundenen Nährzellen. Das Rekombinationsverhalten (spontan und induziert) ist unverändert, so daß der Resistenzgewinn kaum über ein Rekombinations-Repair laufen dürfte (76). Andere bei *Drosophila* bekannte Modifikatoren der Strahlenempfindlichkeit sind ebenfalls nicht am Resistenzsystem beteiligt: Unterschiede in der O₂-abhängigen Empfindlichkeit, im O₂-Gehalt oder im O₂-bedürftigen Repair (74).

Das der relativen Resistenz zugrunde liegende genetische System ist stabil, da es nach über 100 Generationen ohne Selektion (Bestrahlung) erhalten blieb (75). Es besteht aus mindestens 2 additiv wirkenden Erbfaktoren. Sie kontrollieren zumindest 2 verschiedene Resistenzmechanismen, die sich auch hinsichtlich ihres Wirkungsspektrums unterscheiden: Mechanismus (1) wird durch einen semidominanten Faktor in Chromosom 1 kontrolliert, (2) durch einen semidominanten Faktor in Chromosom 2. Beide Mechanismen haben nach NÖTHEL (75) annähernd gleich starke Auswirkungen auf die Resistenz gegenüber der Induktion von dominanten und rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren (DEF von 1,34). Die relative Resistenz gegenüber der Induktion von X-Chromosomen-Verlust wird dagegen ausschließlich von Mechanismus (2) gesteuert (DEF = 1,8). Mechanismus (2) reduziert offenbar über eine Verminderung der Heterologen-Assoziationen zwischen den großen Chromosomen X, 2 und 3 in der Prophase I die Produktion von heterologen Interchangen mit der Beteiligung von X, 2 und 3 (79, 99). Das führt zu charakteristischen für die einzelnen Mutationstypen unterschiedlichen Modifizierungen. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wird Mechanismus (2) nicht wirksam, wenn durch die Meiose-Mutante c(3)G die Anordnung der Chromosomen in der Prophase I grundsätzlich verändert wird (22).

Nach einer Bestrahlungsgeschichte von 255 Generationen wurde von RÖI die Subpopulation RÖI₄ abgezweigt und seither einer Dosis von 4000 R/Generation (gleiche Stadien wie in RÖI) ausgesetzt. Nach 40 Generationen unter 4000 R war die relative Strahlenresistenz in RÖI₄ angestiegen. Gemessen an der Induktion von dominanten Letalfaktoren in Stadium-7 Oozyten beträgt

der Dosis-Erhöhungsfaktor 3,2 beim Vergleich von $RÖI_4$ mit Berlin Wild (77, 78). Dieser erneute Resistenzgewinn geht auf zumindest einen zusätzlichen Mechanismus zurück. Das ihm zugrunde liegende genetische System ist stabil (78) und rezessiv (NÖTHEL, persönl. Mitteilung).

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung des Coffein auf das Resistenzsystem von $RÖI_4$ untersucht. Dazu sollen Dosis-Effekt-Kurven für die Induktion von dominanten Letalfaktoren, X-Chromosomen-Verlust und rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von Stadium-7 Oozyten aufgestellt werden. Dabei erfolgt die Bestrahlung nach Vorbehandlung mit Coffein bzw. mit einer Kontrolllösung. Außer $RÖI_4$ und dem Berlin-wild-Stamm werden geeignete Substitutionsstämme in die Untersuchungen einbezogen, die nur Teile des Resistenzsystems tragen. Damit soll aufgeklärt werden, welche der verschiedenen Mechanismen des Resistenzsystems durch Coffein modifiziert werden. Angestrebt werden Aussagen über das Wirkungsspektrum von Coffein als Repair-Inhibitor in der Mutagenese bei *Drosophila* einerseits und über die Wirkung der Resistenzmechanismen von $RÖI_4$ andererseits.

II. Material und Methoden

A. Ausgangs- und Substitutions-Stämme

Untersucht wurden der Berlin wild-Stamm (+K) von *Drosophila melanogaster* und eine aus Berlin wild abgeleitete, bestrahlte Population ($R\ddot{O}I_4$). In $R\ddot{O}I_4$ werden in jeder Generation reife Spermien und Spermatiden, sowie Oozyten der Stadien 6 - 14 (nach der Terminologie von KING, 45) bestrahlt. Die Dosis betrug in den ersten 255 Generationen 2100 R/Generationen ($R\ddot{O}I$). Sie betrug in den folgenden Generationen 4000 R/Generation ($R\ddot{O}I_4$) (77). Getestet wurde eine Zweigpopulation von $R\ddot{O}I_4$ ($R\ddot{O}I_{40}$) (78), die nach 48 Generationen unter Bestrahlung mit je 4000 R während der letzten 62 - 65 Generationen vor den hier zu beschreibenden Untersuchungen unbestrahlt geblieben war.

Ferner wurden Substitutions-Stämme in die Untersuchungen einbezogen, die unterschiedliche Anteile des $R\ddot{O}I_4$ -Genoms enthielten. Sie wurden aus $R\ddot{O}I_4$ nach 122 Generationen unter 4000 R/Generation und 2 anschließenden Generationen ohne Bestrahlung abgeleitet. Sie haben folgende Konstitution (die Marker, Balancer und Spezialchromosomen sind in Liste 2 im Anhang beschrieben; die Nomenklatur folgt LINDSLEY und GRELL, 52):

$R\ddot{O}I_4$; +K; +K (das kleine 4. Chromosom bleibt unberücksichtigt)

$R\ddot{O}I_4$; +K; $R\ddot{O}I_4$ (das kleine 4. Chromosom bleibt unberücksichtigt)

C(1)DX, y f/B^S Y Y⁺; $R\ddot{O}I_4$; $R\ddot{O}I_4$; spa^{pol}

Die Substitutionen wurden entsprechend den Kreuzungs-

Schemata 1 - 3 unter Verwendung des Balancer-Stammes

In(1)sc^{S1}L sc^{8R}+S, sc^{S1}sc⁸w^aB (=M-5); In(2LR)SM1,

al²Cy cn²sp²/ In(2LR)bw^{V1}dp b bw^{V1}ds^{33k};

In(3LR)Ubx¹³⁰c^S(=TM1)/ In(3LR)C Sb; sg¹pol

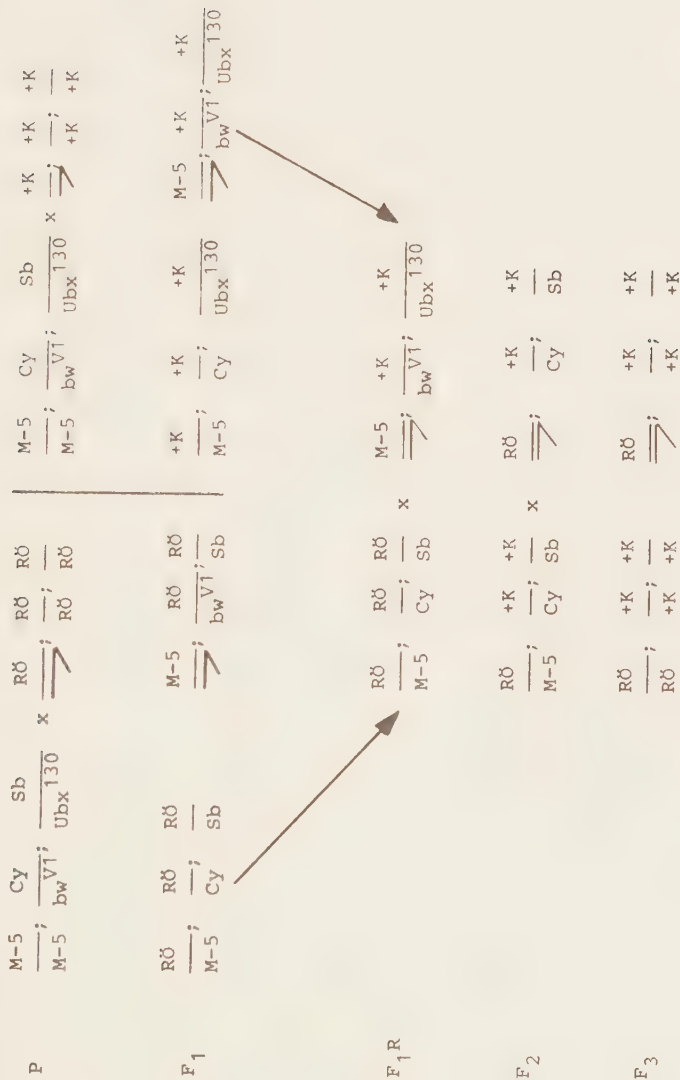
durchgeführt. Abgekürzt wird dieser Stamm in den

Kreuzungsschemata bezeichnet als M-5; Cy/bw^{V1}; Ubx¹³⁰/

C Sb; sg¹.

Kreuzungs-Schema 1

- 15 -



Ergänzende Untersuchungen wurden im Frühsommer 1976 an der Wildpopulation +S gemacht. Sie war im Herbst 1973 in Berlin-Schlachtensee eingefangen und seither mit einer effektiven Populationsgröße von 200 Paaren (10 Stern-Flaschen mit je 20 Elternpaar/Flasche) weitergezogen worden.

B. Aufzuchtbedingungen, Gewinnen unreifer Oozyten

Die Aufzucht erfolgte in Stern-Flaschen auf Standard-Medium (Weizen-Grieß, Sirup, Agar, Hefe und Wasser) in Brutschränken bei einer konstanten Temperatur von $25 \pm 1^\circ\text{C}$ (außer während der Bearbeitung der Tiere) mit je 15 Elternpaaren pro Flasche. Die Eiablagezeit dauerte bis zum dritten Tag nach dem Ansetzen, dann wurden die Elterntiere aus den Kulturgefäßen auf neues Futter umgeschüttet. Die Betäubung erfolgte mit Äther im Betäubungsglas. Der Umfang des P-1 Ansatzes betrug 80 Stern-Flaschen mit je 15 Elternpaaren pro Flasche. Das Sammeln von virginen Weibchen erfolgte in Gläschen im Zeit-Intervall von 2 - 2,5 Stunden. Der Umfang der virginen P-Weibchen belief sich auf 2500 Weibchen pro Experiment.

In der vorliegenden Arbeit wurden die virginen (3 - 4 Tage alten) Weibchen im Anschluß an das Coffeinverfüttern bestrahlt. Unmittelbar nach Bestrahlung wurden sie mit Männchen (3 - 5 Tage alt) gepaart. Die in der 24. bis 48. Stunde nach Bestrahlung der virginen (3 - 4 Tage alten) Weibchen gelegten Eier enthielten die Oozytenstadien 6 - 8 (71). Unter unseren Versuchsbedingungen können mit der Eiablage der Weibchen am

2. Tag die zum Zeitpunkt der Bestrahlung unreifen Oozyten (überwiegend Stadium-7) erfaßt werden.

C. Applikation des Coffein, Bestrahlungsbedingungen und -dosen

Das Coffein wurde nach der modifizierten Technik von LÜERS (53) appliziert, dabei wurde an virginen Weibchen eine 0,2 %ige Coffeinlösung in 5 %igem Zuckerwasser bzw. 5 %iges Zuckerwasser allein in Fritten (mit je 25 Weibchen pro Fritte) verfüttert. Die Fütterungsdauer betrug 2 Tage in einer konstanten Temperatur von $25 \pm 1^{\circ} \text{C}$ (Abb. 1).

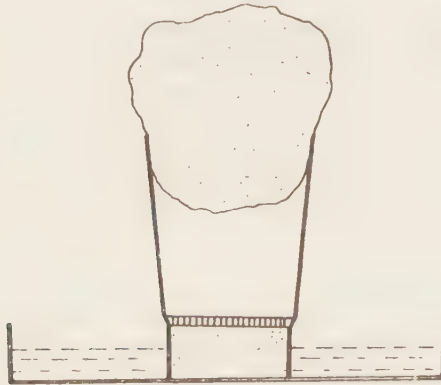


Abb. 1: Petrischale mit Coffeinlösung und Fritte mit Watte

Die Bestrahlung erfolgte in einer zuschraubbaren Plexi-glaskammer mit je 100 - 150 Tieren pro Kammer. Für die Bestrahlung wurde das Röntgen-Strahlen-Gerät RT 100 der Firma MÜLLER, Hamburg verwendet. Bestrahlt wurde

in Luft mit 100 kV (8 mA, 1,7 mm Alu-Filter) und mit einer Dosisleistung von 1007 R/min. Die Dosen wurden mit einem Simplex-Universal-Dosimeter (PTW, Freiburg) gemessen.

D. Nachweis von Mutationen

1. Dominante Letalfaktoren

Für den Nachweis von dominanten Letalfaktoren wurde die von NÖTHEL (71) angewandte Methode benutzt: dabei werden die Weibchen mit Männchen des Stammes (PARKER-5) C(1)RA, y v ac sc pn - sc⁸ / 0/ Y^S EN car f dl-49 v y. y^L in Eilege-Einheiten gepaart (s. Kreuzungs-Schema 4). Diese Eilege-Einheiten sind Kombinationen aus Futter-schälchen und diesen aufgesetzten, durch Tesafilm verbundenen Zylindern. Auf das Futter wurde ein angefeuchteter Kohlefilter gepresst. Auf das Filter wurde Bäckerhefe-Suspension aufgetropft. Die schwarze Papierfläche des Filters wurde durch weiße Striche in 5 - 6 Felder aufgeteilt. Die Futterschälchen wurden nach jeweils 24 Stunden ausgewechselt. Am 2. Tage nach Bestrahlung wurden die Elterntiere entfernt und die abgelegten Eier ausgezählt. Die abgelegten Eier wurden auf frisches Futter in 0,25 l Milchflaschen übertragen. Zu jedem Experiment lief eine Kontrolle mit. Für die Berechnung der induzierten dominanten Letalfaktoren, gemessen am Ei-Imago-Überleben, wurde auf die jeweilige Kontrolle Bezug genommen. Die Berechnungsformel lautet:

$$i = u - c / 1 - c$$

Die Formel ergibt sich aus

$$u = i + c - (i \times c)$$

$$u - c = i - (i \times c) = i (1 - c)$$

wobei

i = Induzierte dominante Letalfaktoren

u = Nichtentwicklungsrate nach Bestrahlung

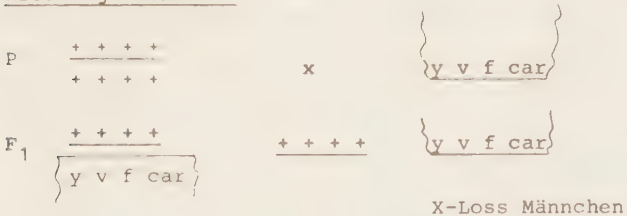
c = Nichtentwicklungsrate in der unbestrahlten Kontrolle.

2. X-Chromosomen-Verlust

Für den Nachweis von X-Chromosomen-Verlust wurden die Weibchen mit Männchen des Stammes PARKER-5 in Eilege-Einheiten (s. Nachweismethode 1.) oder in 0,25 l Milch-Flaschen auf Standard-Medium gepaart (s. Kreuzungs-Schema 4). Die Nachkommen wurden auf das Auftreten von X-Loss Männchen (y v f car) untersucht. Die Raten an induziertem X-Chromosomen-Verlust wurden errechnet nach:

$$\% \text{ X-Loss} = \frac{\text{X-Loss Männchen}}{F_1\text{-Weibchen} + \text{X-Loss Männchen}} \times 100$$

Kreuzungs-Schema 4



3. Rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren

Die Verwendung von Männchen des Stammes PARKER-5 in der Nachweismethode 1. und 2. bringt in der F₁ heterozygote Weibchen, die von ihren Brüdern (XO Männchen)

nicht befruchtet sind. Deshalb wurden die Raten der Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren mittels PARKER-5 Männchen (Technik wie 1. und 2.) bestimmt. Dabei wurden die heterozygoten F_1 Weibchen in Einzelkreuzungen mit PARKER-5 Männchen (1 Weibchen zu 2 Männchen) als Rückkreuzung in Gläschen angesetzt (s. Kreuzungs-Schema 5). Jede Kultur der F_2 -Generation wurde auf das Auftreten bzw. Fehlen von normalen Männchen untersucht. Als Träger eines Letalfaktors wurden alle Kulturen angesehen, in denen die Zahl der vorhandenen normalen Männchen weniger als 1 % der in derselben Kultur gezählten Weibchen betrug. Da die Anzahl der Weibchen in der F_2 -Generation nicht zur Identifizierung eines (sensu-stricto) Letalfaktors ausreichte, wurde eine 3. Generation durch Paarung der heterozygoten F_2 -Weibchen mit PARKER-5 Männchen erforderlich. Aus den F_2 -Kulturen, in denen normale Männchen nicht aufgetreten waren, wurden jeweils 5 heterozygote Weibchen mit PARKER-5 Männchen zur F_3 -Generation angesetzt. Die Rate rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren wurde errechnet nach:

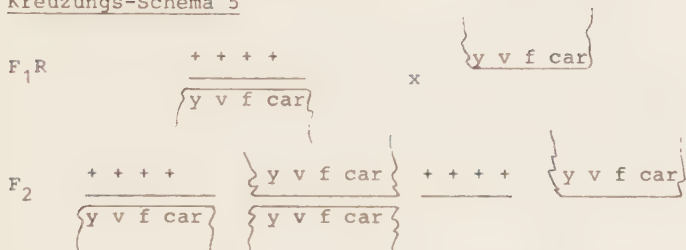
% rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren =

Zahl der rezessiven, geschlechts-
bundenen Letalfaktoren

x 100

Zahl der untersuchten
X-Chromosomen

Kreuzungs-Schema 5



Zusätzlich wurden für den Nachweis bei 1., 2. und 3. (s.o.) Untersuchungen an virginen (3 - 4 Tage alten) Weibchen, die auf Standard-Medium gezüchtet wurden, durchgeführt.

E. Statistik

Zum statistischen Vergleich zwischen den beiden Arten der Vorbehandlung (ohne und mit Coffein) sowie zum Vergleich zwischen den Stämmen wurden folgende Methoden nach LINDER (51) benutzt:

1. Chiquadrat für die Toxizität des Coffein und Homogenität.
2. Probitanalyse für die Transformation der sigmoiden Dosis-Effekt-Kurven zu einer Gerade und zur Bestimmung der Linearität bei den Nachweismethoden 1. und 2. (s.o.).
3. Die Lineare Regression zur Bestimmung der Linearität bei der Nachweismethode 3. (s.o.).
4. Kovarianzanalyse für den Vergleich zwischen den Einzelexperimenten, zwischen den beiden Arten der Vorbehandlung (ohne und mit Coffein) und für den Vergleich zwischen den Stämmen.

III. Versuchsergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Coffein auf die Induktion von Mutationen in unreifen Oozyten (um Stadium 7 Oozyten) der *Drosophila melanogaster*-Stämme +K, RÖI₄₀ und +S sowie der drei Substitutions-Stämme RÖ; +K; RÖ und RÖ; +K; +K, sowie C(1)DX, y f/B^S Y Y⁺; RÖ; RÖ; pol untersucht. Gemessen wurden induzierte dominante Letalfaktoren, X-Chromosomen-Verlust und rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung mit verschiedenen Dosen. Die Ergebnisse werden für jeden Mutationstyp in jeweils einem Unterkapitel dargestellt.

A. Dominante Letalfaktoren

Die an jedem der 6 Stämme erarbeiteten Ergebnisse sind in jeweils einer Tabelle zusammengestellt. Die Tabellen sind dreigeteilt. Teil (a) bringt die Rohdaten und die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren (Berechnung s. S. 20) für jedes Einzelexperiment. Teil (b) enthält die Statistik: Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten, Dosisabhängigkeit, Einfluß der Coffeinvorbehandlung. Zum leichteren Vergleich der Dosis-Effekt-Beziehungen wurden die sigmoiden Kurven mittels Probittransformation zu Geraden umgeformt. Die Linearität wurde mittels Probitanalyse überprüft. Dabei mußte eine zu hohe Empfindlichkeit dieses Prüfverfahrens berücksichtigt werden: Sowohl die Bestrahlungsdosen als auch die zur Korrektur verwendeten Entwicklungsraten in den unbestrahlten Kontrollen wurden als absolut, d.h. als fehlerfrei eingesetzt. Tatsächlich aber sind sie nicht fehlerfrei. Das zeigt schon die

Schwankungsbreite der Entwicklungsraten in den unbestrahlten Kontrollen zwischen den Einzelexperimenten bei allen Stämmen (s. Tabellen I - VI, jeweils (a)). Wie in der Literatur (70 - 72) wird deshalb die Übereinstimmung mit der Probitlinearität noch als gegeben angesehen, wenn das Chiquadrat für die Regression um 1 bis 2 Zehnerpotenzen größer ist als das für die Linearität. Für die weiteren Berechnungen wird dann (bei allen Bestrahlungsdosen einheitlich) das N (= Anzahl der jeweils untersuchten Eier) soweit reduziert, daß eine Linearität noch angenommen werden kann. Diese weiteren Berechnungen sind die Vergleiche zwischen Dosis-Effekt-Kurven mittels Kovarianzanalyse. Verglichen werden dabei die verschiedenen Experimente an einem Stamm mit derselben Vorbehandlung, sowie die beiden Vorbehandlungsarten miteinander (s. Abb. 2 - 7). Vergleiche zwischen den Stämmen werden ebenfalls durch die Kovarianzanalyse ermöglicht. Diese Vergleiche sind in Tab. VII - (b) und Abb. 8 - 9 zusammengestellt.

Der Teil (c) einer jeden Tabelle (I - VI) bringt die Daten zur Toxizität des Coffein. Aufgeführt sind jeweils die während der Fütterungsperiode gestorbenen Weibchen in Prozent der auf die Fritten gebrachten Weibchen. Der Vergleich dieser Absterbedaten für die Vorbehandlung nur mit Zuckerwasser und mit Zuckerwasser + Coffein ergibt einen Wert: die durch Coffein induzierte Abtötung. Sie kann als Indiz dazu herangezogen werden, ob das Coffein von den Tieren aufgenommen wurde.

Die Tabellen I - VI, jeweils (a), stellen die Ergebnisse der Einzelexperimente über die Wirkung von

Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K (Tab. I), RÖI₄₀ (Tab. II), RÖ; +K; RÖ (Tab. III), RÖ; +K; +K (Tab. IV), C(1)DX, y f/B^S Y y⁺; RÖ; RÖ; pol (Tab. V) und +S (Tab. VI) mit verschiedenen Dosen dar. Zwischen den Einzelexperimenten des jeweils untersuchten Stammes wurden Unterschiede beobachtet (Statistik dazu s. Tab. I - VI, jeweils (b)). Diese Unterschiede können u.a. (s.o.) zum Teil auf unterschiedliche Aufnahme des Coffeins durch die Tiere zurückgeführt werden (s. Absterbedaten Tab. I - IV, jeweils (c)). Sowohl bei den Einzelexperimenten als auch bei der Zusammenfassung (Tab. VII) zeigen die Ergebnisse keine Wirkung von Coffeinvorbehandlung im +K-Stamm und im C(1)DX, y f/B^S Y y⁺; RÖ; RÖ; pol-Stamm. Dagegen wurden die Häufigkeiten induzierter dominanter Letalfaktoren in RÖI₄₀, im RÖ; +K, RÖ und im RÖ; +K sowie +S-Stamm durch Coffeinvorbehandlung stark erhöht.

Die an +K gewonnenen Ergebnisse aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. I - (a)) sind in Tabelle VII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 2 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probit-linear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein beträgt das Chiquadrat (FG = 1) in bezug auf die Regression = 2382,995 ($P < 10^{-10}$), für die Linearität beträgt es (FG = 3) = 10,701 ($P \approx 0,02$). Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 1646,951 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität (FG = 3) = 3.021 ($P \approx 0,4$), (Regressionsgleichung s. Tab. VII - (b)). Die Kovarianzanalyse für die Unterschiede

zwischen den beiden Vorbehandlungsarten (ohne und mit Coffein) sind ebenfalls in Tabelle VII - (b) dargestellt. Sie zeigen, daß die Unterschiede zwischen den beiden Regressionen (ohne vs. mit Coffein) als nicht signifikant beschrieben werden können: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 30,638, und für die Experimentalpunkte ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 33,737. Diese Ergebnisse zeigen, daß das Coffein keinen Einfluß auf die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit verschiedenen Dosen hat. Tabelle I - (c) zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des Stammes +K mit Sicherheit aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode betragen 8,87 % ohne Coffein (Zuckerwasser allein) und 41,42 % mit Coffein.

Die für $RÖI_{40}$ ermittelten Daten aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. II - (a)) sind in Tabelle VII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 3 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) in bezug auf die Regression = 1744,219 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 33,442. Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 885,076 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 1$) = 84,724 (nicht signifikant s.o.). Die Kovarianzanalyse (Tab. VII - (b)) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den beiden Regressionen (ohne vs. mit Coffein) hochsignifikant sind: Für den Re-

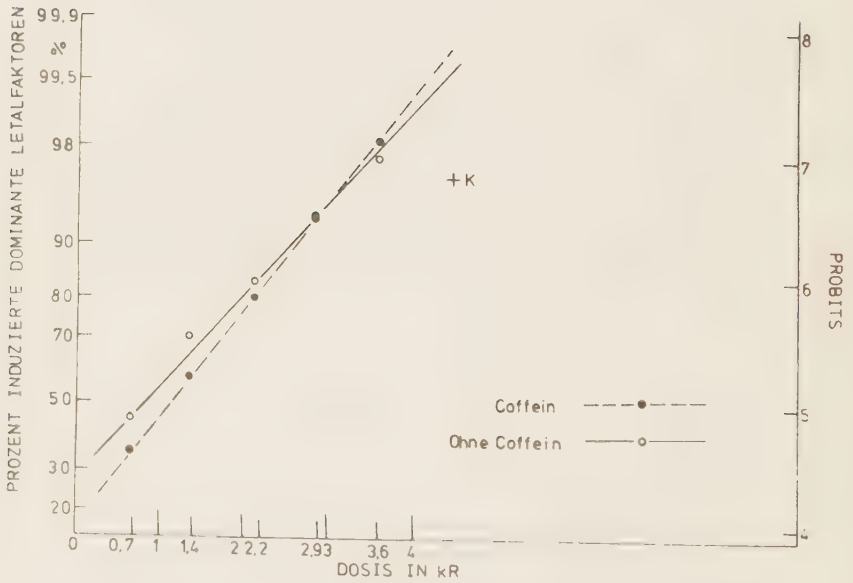


Abb. 2: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

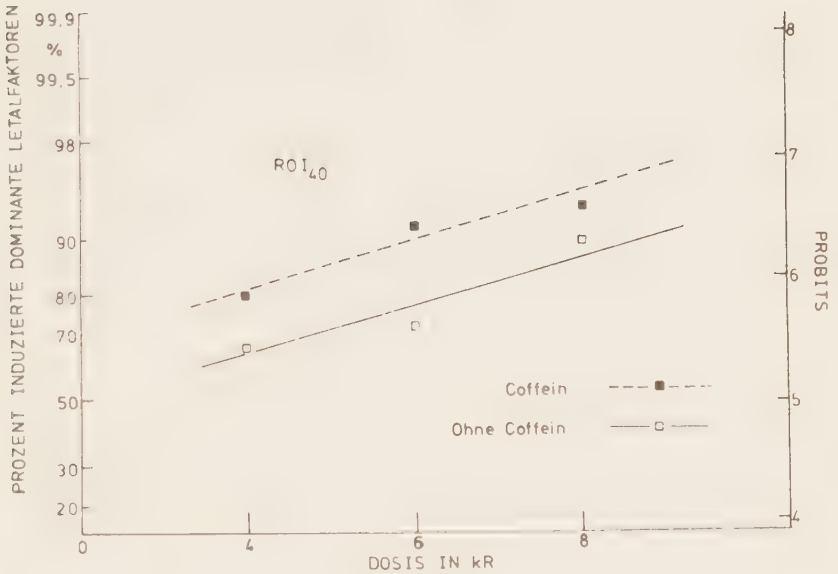


Abb. 3: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RO140 mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

gressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 57,336 ($P < 10^{-10}$), und für die Experimentalpunkte beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 813,233 ($P < 10^{-10}$). Die Ergebnisse an $RÖI_{40}$ zeigen, daß die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des $RÖI_{40}$ -Stammes mit verschiedenen Dosen durch Coffeinvorbehandlung stark erhöht wurden. Der Dosis-Reduktions-Faktor (DRF) für die Wirkung von Coffein auf das Resistenzsystem in $RÖI_{40}$ wurde aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die dominanten Letalfaktoren berechnet. Im Vergleich zur Vorbehandlung ohne Coffein ergibt sich ein $DRF = 1,34$ für die Vorbehandlung mit Coffein. Tabelle II - (c) zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des $RÖI_{40}$ -Stammes aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode belaufen sich auf 2,90 % ohne Coffein und 18,89 % mit Coffein. Diese Abtötungsraten zeigen, daß im Vergleich zu +K $RÖI_{40}$ gegenüber der Toxizität des Coffein weniger empfindlich ist.

Die für den Substitutions-Stamm $RÖ$; +K; $RÖ$ gewonnenen Daten aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. III - (a)) sind in Tabelle VII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden sind in Abb. 4 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 2632,605 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität beträgt es ($FG = 2$) = 0,971 ($P > 0,05$). Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 2633,836 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität ($FG = 4$) = 8,369 ($P \approx 0,1$). Die Kovarianzanalyse (Tab. VII - (b)) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den Regressionen (ohne vs. mit Coffein) hochsignifikant sind: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 5,760 ($P \approx 0,02$), und für die

Experimentalpunkte beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 1197,551 ($P < 10^{-10}$). Die Ergebnisse an RÖ; +K; RÖ zeigen, daß die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des RÖ; +K; RÖ-Stammes mit verschiedenen Dosen durch Coffeinvorbehandlung stark erhöht wurden. Der Dosis-Reduktions-Faktor (DRF) für die Wirkung des Coffein wurde aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die dominanten Letalfaktoren berechnet. Im Vergleich zur Vorbehandlung ohne Coffein ergibt sich ein DRF = 1,34 für die Vorbehandlung mit Coffein. Tabelle III - (c) zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des Stammes RÖ; +K; RÖ aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode betragen 6,53 % ohne Coffein und 32,25 % mit Coffein. Diese Werte liegen zwischen +K und RÖI₄₀ (s.o.).

Tabelle III stellt die Ergebnisse aus 2 Einzelexperimenten an RÖ; +K; RÖ, der auf Standard-Medium gezüchtet wurde, dar. Die Probit-Gerade für die Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abb. 5 dargestellt. Die Probitanalyse zeigt, daß die Dosis-Effekt-Kurve für die Induktion von dominanten Letalfaktoren als probitlinear beschrieben werden kann: Das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression beträgt 3571,607 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 3$) = 52,014. Der Unterschied zwischen den beiden Regressionen (Zuckerwasser vs. Standard-Medium), der als "Starvation effekt" angesehen werden kann, ist hochsignifikant: Nach der Kovarianzanalyse ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für den Regressionskoeffizienten = 19,80 ($P < 10^{-5}$), und für die Experimentalpunkte ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 151,395 ($P < 10^{-10}$). Der Dosis-Reduktions-Faktor beträgt 1.4.

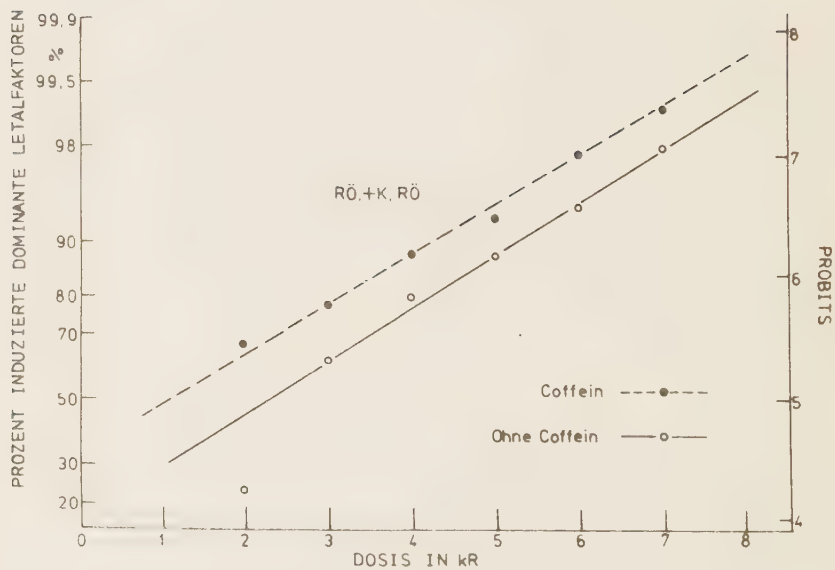


Abb. 4. Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

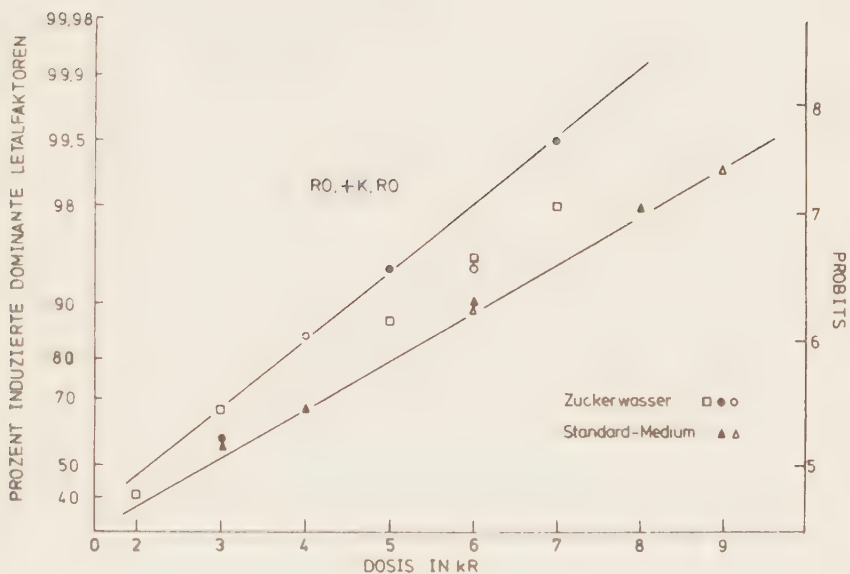


Abb. 5: Vergleich zwischen verfüttertem Zuckerwasser und Standard-Medium in Prozent auf induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen.

Die für den Substitutions-Stamm RÖ; +K; +K gewonnenen Daten aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. IV - (a)) sind in Tabelle VII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 6 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression $= 440,382$ ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 1$) $= 33,312$. Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression $= 291,788$ ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 2$) $= 12,788$. Die Kovarianzanalyse (Tab. VII - (b)) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den beiden Regressionen (ohne vs. mit Coffein) hochsignifikant sind: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) $= 43,197$ ($P < 10^{-8}$) und für die Experimentalpunkte beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) $= 232,896$ ($P < 10^{-10}$). Diese Ergebnisse zeigen, daß die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des RÖ; +K; +K-Stammes mit verschiedenen Dosen durch Coffeinvorbehandlung stark erhöht werden. Der Dosis-Reduktions-Faktor (DRF) für die Wirkung des Coffein wurde aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die dominanten Letalfaktoren berechnet. Im Vergleich zur Vorbehandlung ohne Coffein wurde ein $DRF = 1,34$ für die Vorbehandlung mit Coffein ermittelt. Tabelle IV - (c) zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des Stammes RÖ; +K; +K aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode betragen $6,84\%$ ohne Coffein und $32,06\%$ mit Coffein. Diese Werte liegen ebenfalls zwischen +K und RÖI₄₀.

Die Ergebnisse für den Substitutions-Stamm C(1)DX, $y f/B^S Y y^+$; RÖ; RÖ; pol sind in Tabelle V und Abb. 7 dargestellt. Sie zeigen, daß das Coffein keine Wirkung auf die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten hat: Die Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren durch 3000 R betragen 86,10 % ohne Coffeinvorbehandlung und 83,34 % mit Coffeinvorbehandlung. Tabelle V zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des Stammes C(1)DX, $y f/B^S Y y^+$; RÖ; RÖ; pol aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode belaufen sich auf 4 % ohne Coffein und auf 33 % mit Coffein.

Die an der Wildtyppopulation +S gewonnenen Ergebnisse aus 2 Einzelexperimenten (s. Tab. VI - (a)) sind in Tabelle VII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 8 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 3480,089 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität (FG = 2) = 24,481. Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 1025,654 ($P < 10^{-10}$), für die Linearität beträgt das Chiquadrat (FG = 2) = 4,890 ($P \approx 0,1$). Die Kovarianzanalyse (Tab. VII - (b)) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den beiden Regressionen (ohne vs. mit Coffein) hochsignifikant sind: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat (FG = 1) = 314,598 ($P < 10^{-10}$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 834,752 ($P < 10^{-10}$). Diese Ergebnisse zeigen, daß die Raten induzierter dominanter Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des +S-Stam-

mes mit verschiedenen Dosen durch Coffeinvorbehandlung stark erhöht werden. Der Dosis-Reduktions-Faktor (DRF) für die Wirkung von Coffein wurde aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die dominanten Letalfaktoren berechnet. Im Vergleich zur Vorbehandlung ohne Coffein ergibt sich ein DRF = 1,34 für die Vorbehandlung mit Coffein. Tabelle VI - (c) zeigt, daß das Coffein von den Weibchen des +S-Stammes aufgenommen wurde: Die Abtötungsraten während der Fütterungsperiode betragen 1,75 % ohne Coffein und 10,44 % mit Coffein.

Die Abbildungen 9 und 10 stellen die Vergleiche zwischen den Stämmen +K, $R\ddot{O}_{40}$ und den Substitutions-Stämmen $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ und $R\ddot{O}; +K$; +K dar, sowie zwischen den Stämmen +S, +K und $R\ddot{O}; +K$; +K. Die Kovarianzanalyse für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne Coffeinvorbehandlung) zeigt, daß die Regressionen für diese Stämme im Vergleich zu den Regressionen für +K hochsignifikant verschieden (s. Tab. VII - (b)), d.h. die Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit gegenüber der Induktion von dominanten Letalfaktoren zwischen +K und den anderen Stämme hochsignifikant sind: Für die verglichenen Regressionen +K vs. $R\ddot{O}I_{40}$ beträgt das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 1052,841 ($P < 10^{-10}$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 1721,133 ($P < 10^{-10}$). Für die verglichenen Regressionen +K vs. $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ ist das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 310,299 ($P < 10^{-10}$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 1956,724 ($P < 10^{-10}$). Für die verglichenen Regressionen +K vs. $R\ddot{O}; +K$; +K ist - das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 9,337 ($P \approx 0,0027$) und für die Experimentalpunkte (FG

= 1) = 204,770 ($P < 10^{-10}$). Die Dosis-Erhöungs-Faktoren (DEFs) charakterisieren die erforderliche Dosis, die notwendig ist, um bei $RÖI_{40}$, bei $RÖ; +K$; $RÖ$ und bei $RÖ; +K; +K$ die gleichen Raten an dominanten Letalfaktoren zu induzieren wie bei $+K$. Sie wurden aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die jeweils untersuchten Stämme berechnet. Im Vergleich zu $+K$ ist der DEF für $RÖI_{40}$ = 3,24, für $RÖ; +K; RÖ$ = 2,42 und für $RÖ; +K; +K$ = 1,34. Die verglichenen Regressionen $+K$ vs. $+S$ sind ebenfalls hoch signifikant verschieden: Das Chiquadrat ($FG = 1$) beträgt 60,568 ($P < 10^{-10}$) für den Regressionskoeffizienten, und 478,123 ($P < 10^{-10}$) für die Experimentalpunkte. Im Vergleich zu $+K$ ist der DEF für $+S$ = 1,3. Deshalb dürfte es zwischen $+S$ (DEF = 1,3) und $RÖ; +K; +K$ (DEF = 1,34) keine Unterschiede geben.

In Abbildung 11 wurden die Dosis-Erhöungs-Faktoren (DEFs) und die Dosis-Reduktions-Faktoren (DRFs) für die Induktion von dominanten Letalfaktoren in unreifen Oozyten von $+K$, von $RÖI_{40}$ und von den Substitutions-Stämmen $RÖ; +K$; $RÖ$ und $RÖ; +K; +K$ auf eine gemeinsame Dosis-Effekt-Beziehung getestet. Sie erwies sich wiederum als probitlinear: Das Chiquadrat ($FG = 1$) beträgt für die Regression 17387,254 und für die Linearität ($FG = 31$) = 661,951 (Regressionsgleichung s. Tab. VII - (b)).

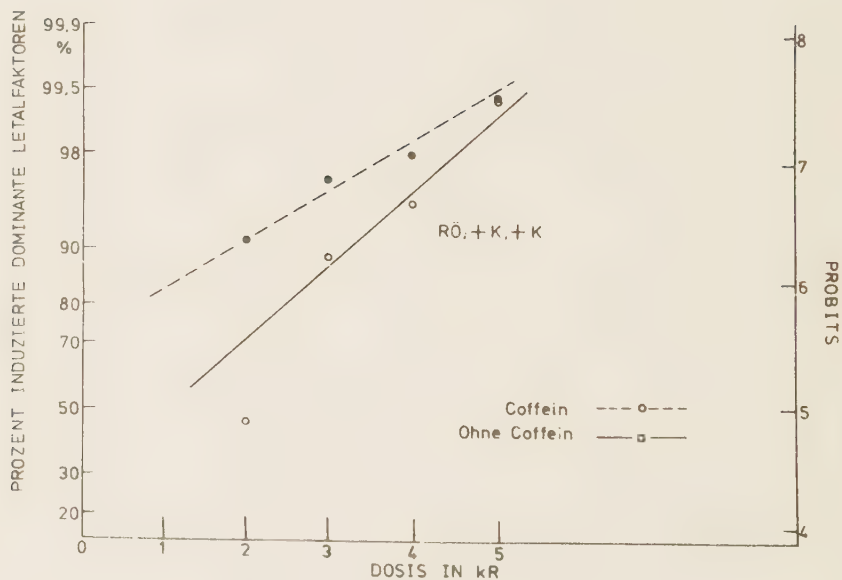


Abb. 6: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

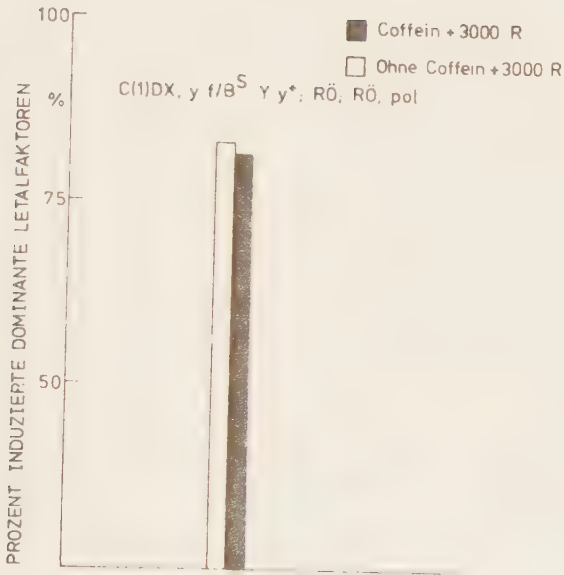


Abb. 7: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes C(1)DX, y f/B^S Y y⁺; RÖ; RÖ; pol mit 3000 R im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

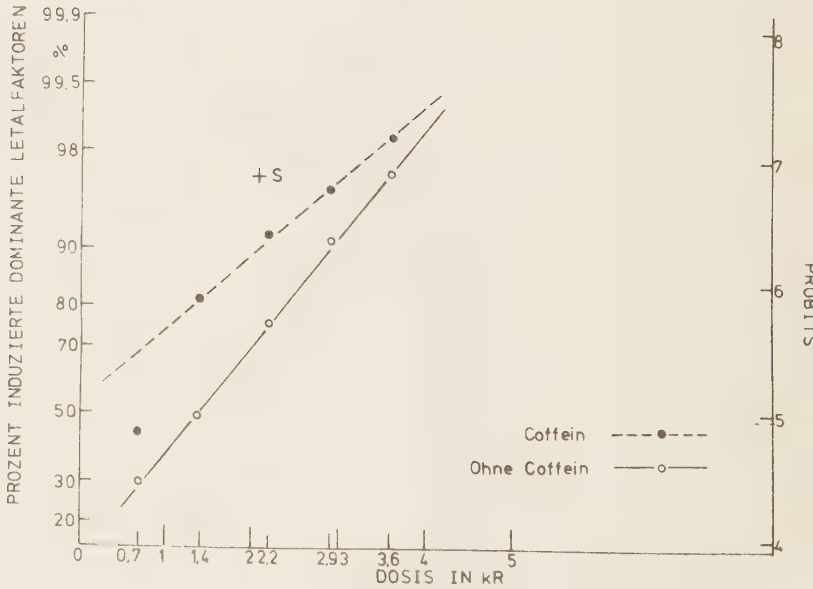


Abb. 8: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +S mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

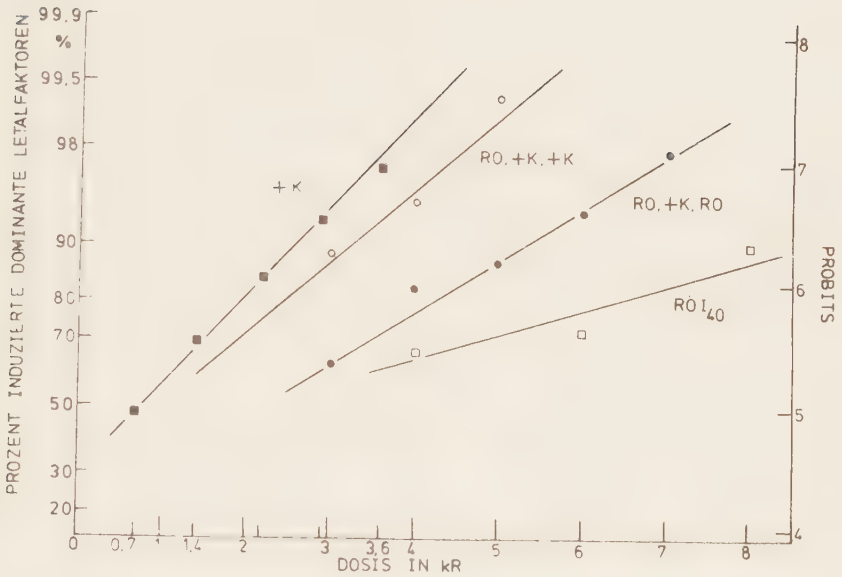


Abb. 9: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K RÖI₄₀ RÖ; +K; RÖ RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig).

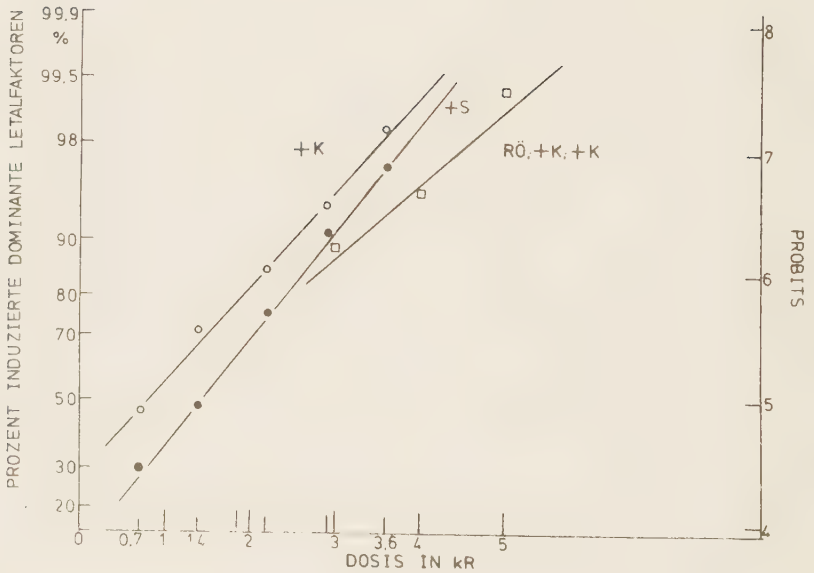


Abb. 10: Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K +S RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig).

B. X-Chromosomen-Verlust

Die für jeden der 5 Stämme ermittelten Ergebnisse sind in jeweils einer Tabelle (mit Ausnahme des Stammes RÖ; +K; +K) zusammengestellt. Die Tabellen sind zweiteilig. Teil (a) bringt die Rohdaten und die Raten an X-Chromosomen-Verlust (Berechnung s. S. 21) für jedes Einzelexperiment. Teil (b) enthält die Statistik: Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten, Dosisabhängigkeit, Einfluß der Coffeinvorbehandlung und Vergleiche zwischen den Stämmen. Zum leichteren Vergleich der Dosis-Effekt-Beziehung wurden die sigmoiden Kurven mittels Probittransformation zu Geraden umgeformt. Die Linearität wurde mittels Probitanalyse überprüft. Weitere Berechnungen sind die Vergleiche zwischen Dosis-Effekt-Kurven mittels Kovarianzanalyse. Verglichen werden dabei die verschiedenen Experimente an einem Stamm mit derselben Vorbehandlung, sowie die beiden Vorbehandlungsarten miteinander. Vergleiche zwischen den Stämmen werden ebenfalls durch die Kovarianzanalyse ermöglicht.

Die Tabellen VIII - XI, jeweils (a), stellen die Ergebnisse der Einzelexperimente dar über die Wirkung von Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen. Die Einzelexperimente des jeweils untersuchten Stammes zeigen keine abgesicherte Differenz untereinander (Statistik s. Tab. VII - XI, jeweils (b)). Ihre Daten wurden in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Sowohl bei den Einzelexperimenten als auch bei der Zusammenfassung zeigen die Ergebnisse keine Wirkung von Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust

durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des jeweils untersuchten Stammes mit verschiedenen Dosen.

Die an +K gewonnenen Ergebnisse aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. VIII - (a)) sind in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 12 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 50,690 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 2$) = 1,890 ($P \sim 0,4$). Für die Vorbehandlung mit Coffein beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 46,580 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 2$) = 4,074 ($P \sim 0,16$) (Regressionsgleichung s. Tab. XII - (b)). Die Kovarianzanalyse (Tab. XII - (b)) zeigt, daß die Unterschiede zwischen den beiden Regressionen (ohne vs. mit Coffein) als nicht signifikant beschrieben werden können: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 0,434 ($P \sim 0,5$), und für die Experimentalpunkte beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 0,211 ($P \sim 0,6$). Diese Ergebnisse zeigen, daß das Coffein keinen Einfluß auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des +K-Stammes mit verschiedenen Dosen hat.

Die für $R\ddot{O}I_{40}$ ermittelten Daten aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. IX - (a)) sind in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung)

sind in Abb. 13 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 10,412 ($P \sim 0,1$), und für die Linearität ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 2,515 ($P \sim 0,1$). Für die Vorbehandlung mit Coffein beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 15,343 ($P \sim 0,0001$) und für die Linearität ($FG = 1$) = 1,102 ($P \sim 0,3$). Die Kovarianzanalyse für die verglichenen Regressionen ohne vs. mit Coffein zeigt keine signifikanten Unterschiede.

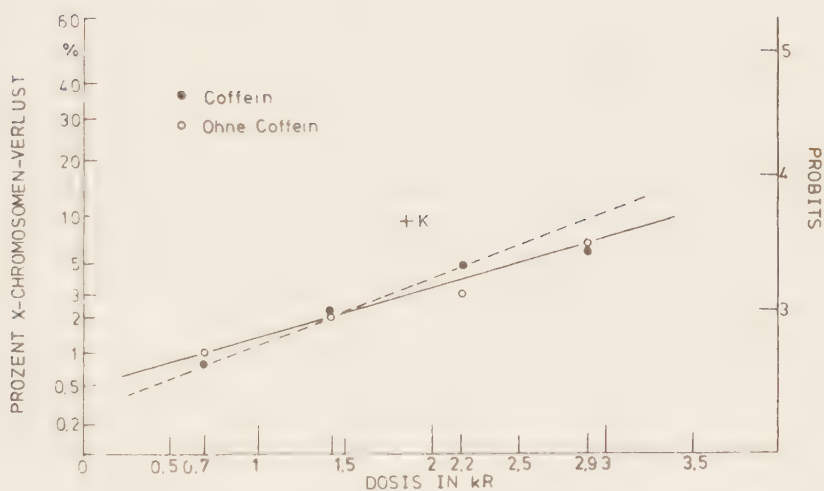


Abb. 12: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

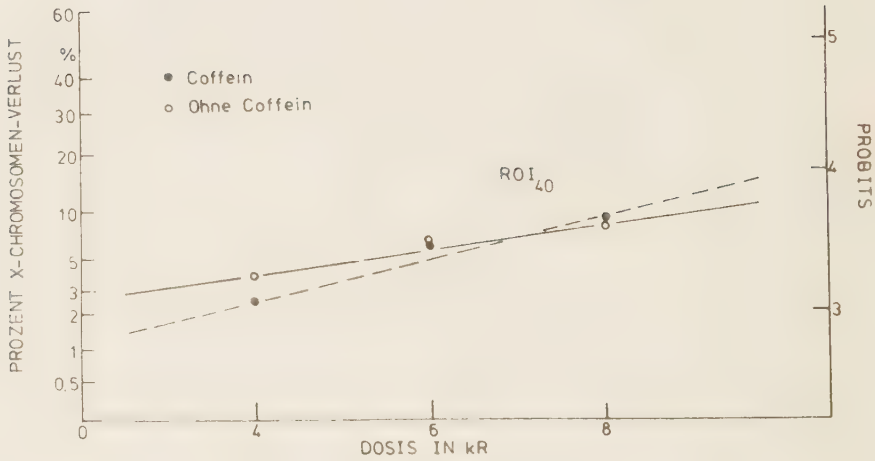


Abb. 13: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes ROI_{40} mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %) ohne und mit Coffein (0,2 %).

Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat ($FG = 1$) = 1,394 ($P \sim 0,3$), und für die Experimentalpunkte beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 1,282 ($P \sim 0,3$). Diese Ergebnisse zeigen, daß das Coffein keinen Einfluß auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des RÖI₄₀ Stammes mit verschiedenen Dosen hat.

Die an dem Substitutions-Stamm RÖ; +K; RÖ gewonnenen Daten aus 3 Einzelexperimenten (s. Tab. X - (a)) sind in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 14 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 59,808 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität beträgt das Chiquadrat ($FG = 4$) = 1,194 ($P \sim 0,7$). Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 18,896 ($P < 10^{-5}$) und für die Linearität ($FG = 4$) = 1,314 ($P \sim 0,8$). Die Kovarianzanalyse für die verglichenen Regressionen ohne vs. mit Coffein zeigt keine signifikanten Unterschiede: Das Chiquadrat ($FG = 1$) beträgt für den Regressionskoeffizienten = 0,952 ($P \sim 0,3$) und für die Experimentalpunkte ($FG = 1$) = 1,158 ($P \sim 0,2$). Diese Ergebnisse zeigen, daß die Vorbehandlung mit Coffein die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten bei RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen nicht beeinflusst.

Tabelle X stellt die Ergebnisse an RÖ; +K; RÖ, der auf Standard-Medium gezüchtet wurde, dar. Die Ergebnisse aus 3 Einzelexperimenten wurden zusammengefaßt. Die Probitanalyse zeigt, daß die Dosis-Effekt-Kurve für die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen als probitlinear beschrieben werden kann: Das Chiquadrat ($FG = 1$) beträgt für die Regression = 172,904 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität ($FG = 2$) = 3,791 ($P \sim 0,15$). Die Kovarianzanalyse für die verglichenen Regressionen Zuckerwasser vs. Standard-Medium zeigt eine abgesicherte Differenz zwischen den beiden Regressionen, welche als "Starvatione-effect" angesehen werden kann: Das Chiquadrat ($FG = 1$) für den Regressionskoeffizienten ist 0,703 ($P \sim 0,4$) und für die Experimentalpunkte ($FG = 1$) = 15,391 ($P \sim 0,0001$).

Die für den Substitutions-Stamm RÖ; +K; +K ermittelten Daten sind in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 15 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 6,206 ($P \sim 0,02$) und für die Linearität ($FG = 1$) = 0,316 ($P \sim 0,6$). Für die Vorbehandlung mit Coffein ist das Chiquadrat ($FG = 1$) für die Regression = 4,210 ($P \sim 0,04$) und für die Linearität ($FG = 1$) = 0,258 ($P \sim 0,6$). Die Kovarianzanalyse für die verglichenen Regressionen ohne vs. mit Coffein zeigt keine

signifikanten Unterschiede: Für den Regressionskoeffizienten beträgt das Chiquadrat ($FG = 1$) = 0,512 ($P \approx 0,5$) und für die Experimentalpunkte ($FG = 1$) = 0,717 ($P \approx 0,4$). Diese Ergebnisse zeigen, daß das Coffein keine Wirkung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen hat.

Die an der Wildtyppopulation +S gewonnenen Ergebnisse aus 2 Einzelexperimenten (s. Tab. XI - (a)) sind in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden für die Dosis-Effekt-Kurven (ohne und mit Coffeinvorbehandlung) sind in Abb. 16 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die beiden Dosis-Effekt-Kurven als probit-linear beschrieben werden:

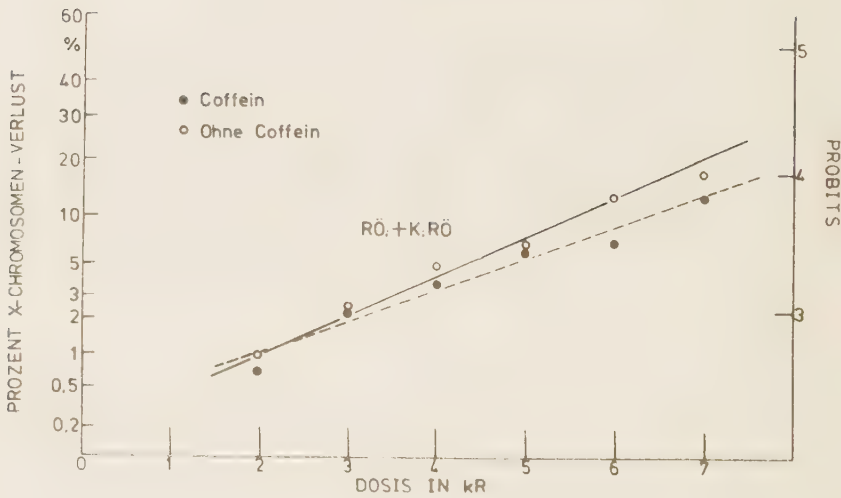


Abb. 14: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen im Anschluß an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

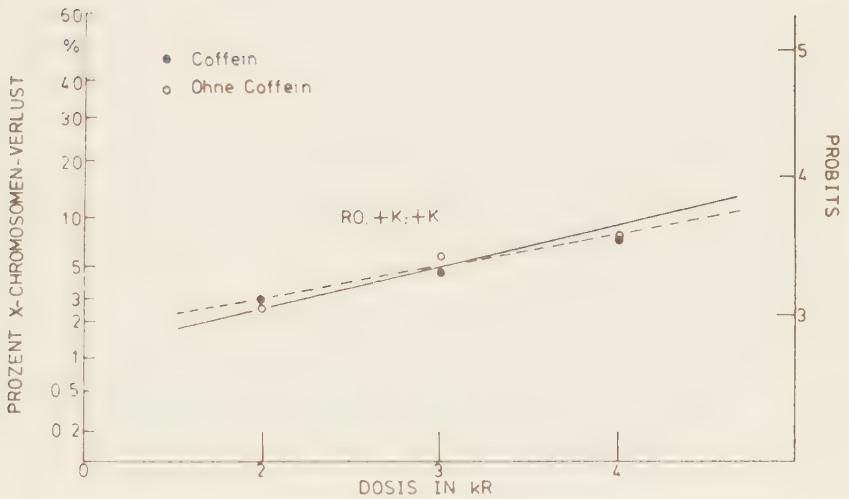


Abb. 15: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen im Anschluß an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

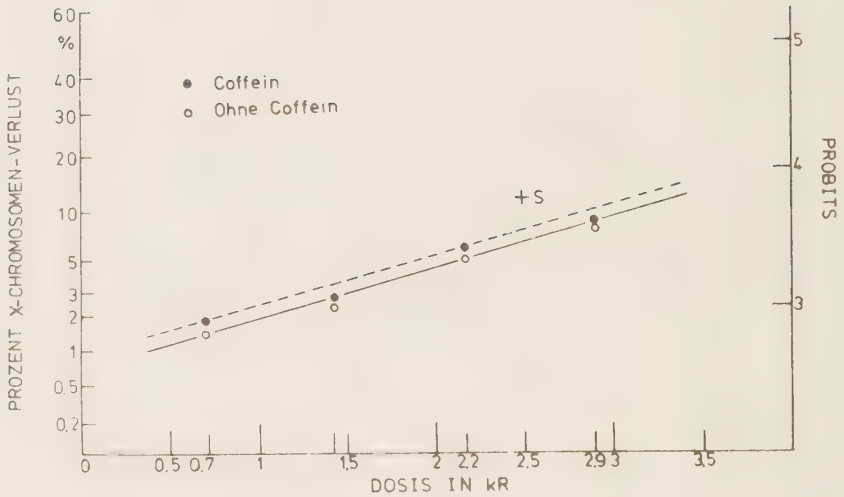


Abb. 16: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +S mit verschiedenen Dosen im Anschluß an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

Für die Vorbehandlung ohne Coffein ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 46,646 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität (FG = 2) = 0,982 ($P \sim 0,3$). Für die Vorbehandlung mit Coffein beträgt das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 22,028 ($P < 10^{-5}$) und für die Linearität (FG = 2) = 0,271 ($P \sim 0,7$). Die Kovarianzanalyse für die verglichenen Regressionen ohne vs. mit Coffein zeigt keine signifikanten Unterschiede: Das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten ist 0,013 ($P \sim 0,9$), für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 1,672 ($P \sim 0,2$). Diese Ergebnisse zeigen, daß das Coffein keine Wirkung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +S mit verschiedenen Dosen hat.

Da die an jedem der 5 Stämme erarbeiteten Ergebnisse über die Wirkung der Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der untersuchten Stämme mit verschiedenen Dosen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vorbehandlung ohne und mit Coffein gezeigt haben, sind die Ergebnisse der beiden Vorbehandlungsarten für die jeweils untersuchten Stämme ebenfalls in Tabelle XII - (a) zusammengefaßt. Die Probit-Geraden sind in Abb. 17 und 18 dargestellt. Nach der Probitanalyse können die Dosis-Effekt-Kurven als probitlinear beschrieben werden: Für +K ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 93,587 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität ist das Chiquadrat (FG = 2) = 0,384 ($P \sim 0,8$). Für RÖI₄₀ ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 26,641 ($P < 10^{-6}$), für die Linearität beträgt das Chiquadrat (FG = 1) = 3,381 ($P = 0,06$). Für RÖ; +K; RÖ ist das Chiquadrat (FG = 1)

für die Regression = 81,891 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität (FG = 4) = 0,870 ($P \sim 0,9$). Für RÖ; +K; +K ist das Chiquadrat (FG = 1), für die Regression = 10,711 ($P \sim 0,001$) für die Linearität beträgt das Chiquadrat (FG = 1) = 0,053 ($P \sim 0,8$). Für +S ist das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 60,886 ($P < 10^{-10}$), und für die Linearität beträgt das Chiquadrat (FG = 2) = 1,325 ($P \sim 0,5$). Die Kovarianzanalyse für die Dosis-Effekt-Kurven der Stämme RÖI₄₀, RÖ; +K; RÖ und +K zeigt eine abgesicherte Differenz zwischen den Regressionen für RÖI₄₀ und für RÖ; +K; RÖ und den Regressionen für +K, keine abgesicherte Differenz zwischen den Regressionen für RÖ; +K; +K und für +S und den Regressionen für +K: Für die verglichenen Regressionen +K vs. RÖI₄₀ ist das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 31,989 ($P < 10^{-10}$), für die Experimentalpunkte ist das Chiquadrat (FG = 1) = 19,313 ($P < 10^{-5}$). Für die verglichenen Regressionen +K vs. RÖ; +K; RÖ ist das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 5,549 ($P \sim 0,02$), für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 46,769 ($P < 10^{-10}$). Für die verglichenen Regressionen +K vs. RÖ; +K; +K beträgt das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 0,065 ($P \sim 0,4$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 0,959 ($P \sim 0,3$). Für die verglichenen Regressionen +K vs. +S ist das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 0,063 ($P \sim 0,4$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 3,136 ($P \sim 0,06$). Für die verglichenen Regressionen RÖ; +K; +K vs. +S ist das Chiquadrat (FG = 1) für den Regressionskoeffizienten = 0,015 ($P \sim 0,9$) und für die Experimentalpunkte (FG = 1) = 3,383 ($P \sim 0,07$). Die Dosis-Erhöhungsfaktoren (DEFs) charakterisieren die erforderliche Dosis, die notwendig ist, um bei RÖI₄₀, bei RÖ; +K; RÖ und bei RÖ; +K; +K sowie bei +S die gleichen

Raten an X-Chromosomen-Verlust zu induzieren wie bei +K. Sie wurden aus den Dosis-Antwort-Regressionen für die jeweils untersuchten Stämme berechnet. Im Vergleich zu +K ergibt sich ein DEF für $R\ddot{O}I_{40} = 2,8$, für $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O} = 1,6$ und für $R\ddot{O}; +K; +K = 1$ sowie für $+S = 1$.

In Abbildung 19 wurden die Dosis-Erhöhungsfaktoren (DEFs) für die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K; $R\ddot{O}I_{40}$ und $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ sowie $R\ddot{O}; +K; +K$ auf eine gemeinsame Dosis-Effekt-Beziehung getestet. Sie erwies sich als probitlinear: Das Chi-Quadrat (FG = 1) beträgt für die Regression = 234,061 und für die Linearität (FG = 14) = 80,621 (Regressionsgleichung s. Tab. XII - (b)).

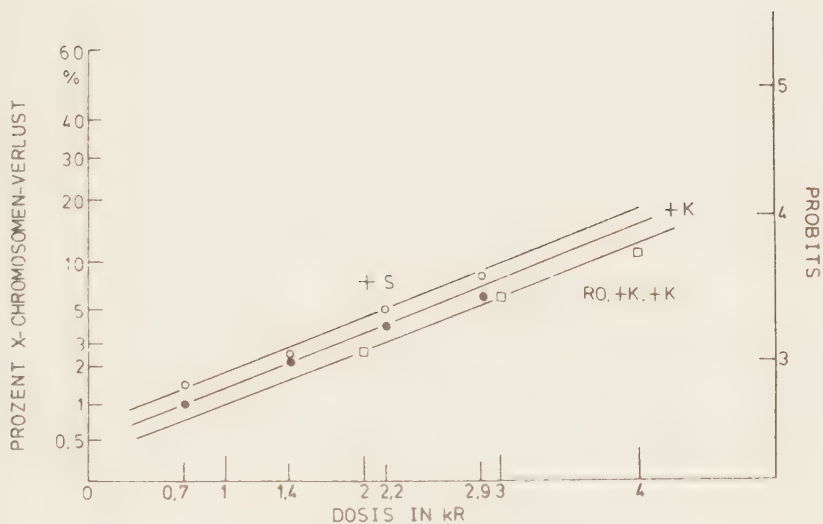


Abb. 18: Prozent X-Chromosomen-Verlust nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K RÖ; +K; +K +S mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig).

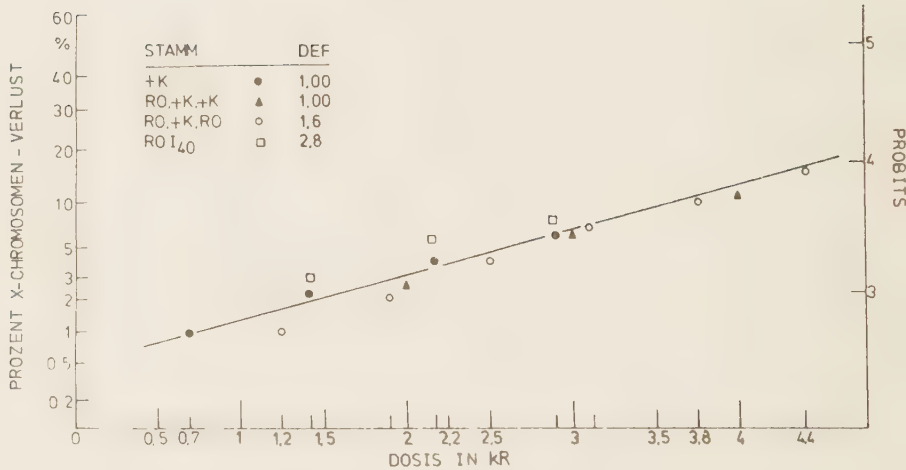


Abb. 19: Gemeinsame Dosis-Effekt-Beziehung für die Induktion von X-Chromosomen-Verlust in unreifen Oozyten der Stämme

+K RÖI₄₀ RÖ; +K; RÖ RÖ; +K; +K

nach Vorbehandlung ohne und mit Coffein.
Verwendung von Dosis-Erhähungs-Faktoren (DEFs) zur Erzielung gleicher Strahleneffekte wie in +K in Stämmen mit verschiedenen Anteilen des RÖI₄-Genoms.

C. Rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren

Die für +K, RÖI₄₀ und den Substitutions-Stamm RÖ; +K; +K ermittelten Daten sind in Tabelle XIII zusammengestellt. Die Tabelle ist zweigeteilt. Teil (a) bringt die Rohdaten und die Raten rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren (Berechnung s. S. 22) für jeden untersuchten Stamm. Teil (b) enthält die Statistik: Die Linearität der Dosis-Effekt-Kurven wurde auf lineare Regression überprüft. Vergleiche zwischen den beiden Vorbehandlungsarten (ohne und mit Coffein) wurden mittels Kovarianzanalyse durchgeführt.

Die an +K gewonnenen Ergebnisse zeigen keine Wirkung der Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit 2890 R. Die Raten rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren betragen 9,75 % ohne Coffein, und 8,63 % mit Coffeinvorbehandlung (s. Abb. 20). Für RÖI₄₀ sind die ermittelten Ergebnisse in Abb. 21 dargestellt. Die Dosis-Effekt-Kurven für die beiden Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) steigen linear an: Für die Vorbehandlung ohne Coffein beträgt das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 14,658 ($P \sim 0,0001$), und für die Linearität (FG = 2) = 2,730 ($P \sim 0,1$). Für die Vorbehandlung mit Coffein beträgt das Chiquadrat (FG = 1) für die Regression = 34,701 ($P < 10^{-8}$), und für die Linearität (FG = 2) = 1,139 ($P \sim 0,3$) (Regressionsgleichung s. Tab. XIII -(b)). Die Kovarianzanalyse zeigt keine Unterschiede zwischen den verglichenen Regressionen ohne vs. mit Coffein: Für den Regressionskoeffizienten ist das Chiquadrat (FG = 1) = 2,127

($P \sim 0,14$), und für die Experimentalpunkte ($FG = 1$)
 $= 1,627$ ($P \sim 0,2$). Diese Ergebnisse zeigen, daß das
Coffein keine Wirkung auf die Induktion von rezessiven,
geschlechtsgebundenen Letalfaktoren durch Röntgen-
bestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖI₄₀
mit verschiedenen Dosen hat.

Die an RÖ; +K; +K gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle XIII - (a) dargestellt. Da der Umfang an untersuchten X-Chromosomen bei diesem Stamm sehr klein ist, wurden die Daten statistisch nicht geprüft: Die Raten rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen betragen bei 2 kR 6,60 % (106 untersuchte X-Chromosomen), bei 3 kR 9,7 % (31 untersuchte X-Chromosomen) und bei 4 kR 13 % (15 untersuchte X-Chromosomen) ohne Coffeinvorbehandlung. Bei Coffeinvorbehandlung betragen diese Raten bei 2 kR 9,4 % (32 untersuchte X-Chromosomen), bei 3 kR 14 % (7 untersuchte X-Chromosomen) und bei 4 kR 14 % (21 untersuchte X-Chromosomen). Da das Coffein keine Wirkung auf die Raten rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K und RÖI₄₀ gezeigt hat, ist ebenfalls eine Wirkung von Coffein bei den Substitutions-Stämmen RÖ; +K; +K und RÖ; +K; RÖ nicht zu erwarten.

Abbildung 22 stellt die Vergleiche zwischen RÖI₄₀ und RÖ; +K; +K dar: Die Daten der beiden Vorbehandlungsarten wurden zusammengefaßt, und die Raten an rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren bei 1000 R wurden für RÖI₄₀ und RÖ; +K; +K berechnet. Sie betragen für RÖI₄₀ 1 % und für RÖ; +K; +K 3,23 %.

Im Vergleich zu RÖ; +K; +K ist der DEF für RÖI₄₀ 3,23. Der DEF-Vergleich zwischen +K und RÖI₄₀ wurde aus der Regressionsgleichung für RÖI₄₀ berechnet. Für RÖI₄₀ belief sich der DEF auf 3,23 im Vergleich zu +K. Diese Berechnungen zeigen, daß +K und RÖ; +K; +K die gleiche Strahlenempfindlichkeit gegenüber der Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in unreifen Oozyten aufweisen.

Tabelle XIV enthält die gewonnenen Ergebnisse an dem Substitutions-Stamm RÖ; +K; RÖ, der auf Standard-Medium gezüchtet wurde. Die Dosis-Effekt-Kurve steigt linear an: Für die Regression ist das Chiquadrat (FG = 1) = 82,013 ($P < 10^{-10}$) und für die Linearität (FG = 2) = 1,216 ($P \approx 0,3$). Im Vergleich zu +K (von NÖTHEL (72) untersucht) zeigt RÖ; +K; RÖ die gleiche Strahlenempfindlichkeit gegenüber der Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in unreifen Oozyten wie +K (2,1 % pro 1000 R, s. Abb. 23).



Abb. 20: Prozent rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit 2890 R im Anschluß an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).

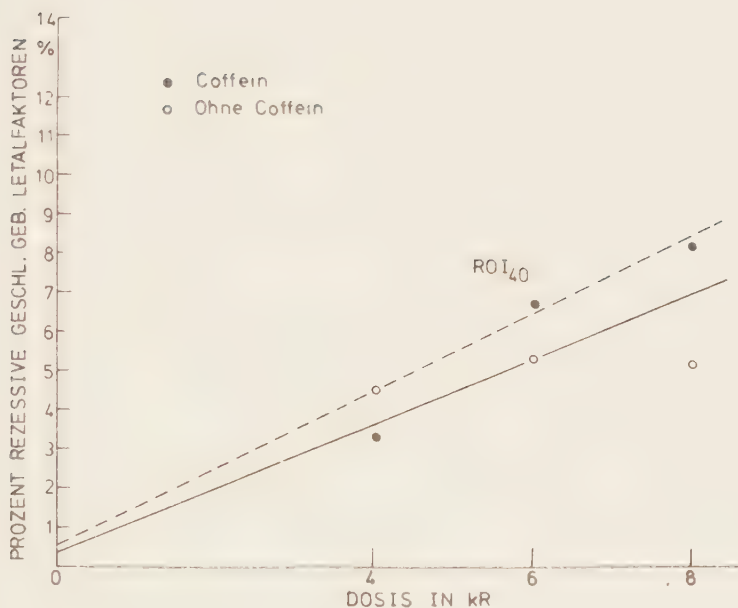
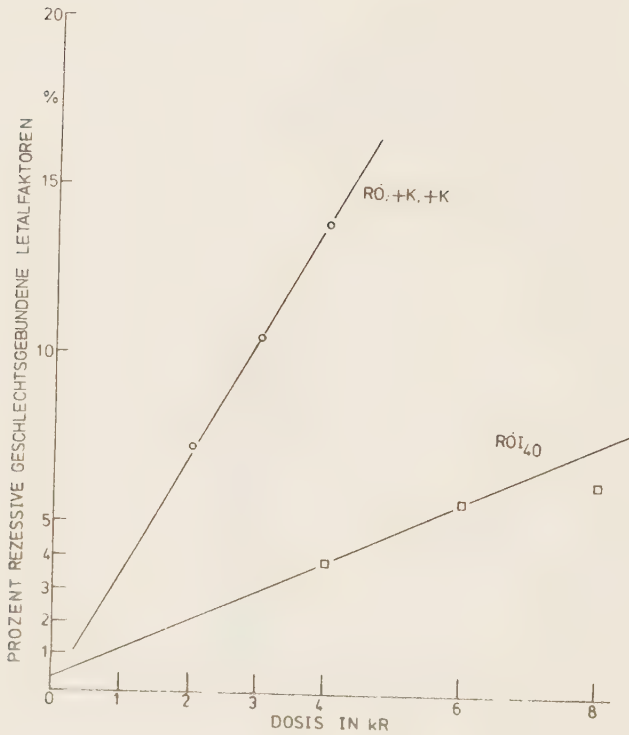


Abb. 21: Prozent rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖI₄₀ mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig).



Abh. 22: Prozent rezessive geschlechtsgebundene Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme RÖI₄₀ und RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen im Anschluss an die Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig).

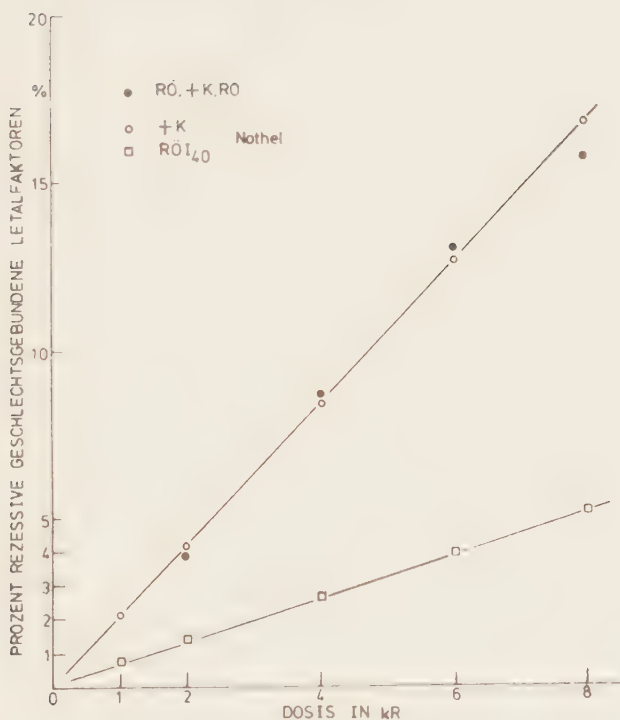


Abb. 23: Prozent rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme RÖI₄₀, +K (NÖTHEL, 72) und RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen.

IV. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Wechselwirkungen zwischen Coffein und dem System relativer Strahlenresistenz der Population RÖI₄₀ von *Drosophila melanogaster* untersucht. Dabei wurde die Wirkung von Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren, von X-Chromosomen-Verlust und von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in unreifen Oozyten von RÖI₄₀ und von der Kontrollpopulation +K nach Röntgenbestrahlung mit verschiedenen Dosen getestet. Ferner wurden die Substitutions-Stämme RÖ; +K; RÖ und RÖ; +K; +K ebenso wie C(1)DX, y f/B^S Y y⁺; RÖ; RÖ; pol in die Untersuchungen einbezogen, sowie schließlich auch die Wildpopulation +S. Die Ergebnisse zeigen, daß Coffein keine mutagene Wirkung bei den untersuchten Stämmen und Keimzellstadien hat (s. Liste 1). Das deckt sich mit den vorliegenden Literaturangaben (5, 9, 15, 129). Dagegen konnten Interaktionen zwischen Coffein und der Strahleninduktion von dominanten Letalfaktoren in unreifen Oozyten von RÖI₄₀ und den Substitutions-Stämmen RÖ; +K; RÖ und RÖ; +K; +K sowie von +S nachgewiesen werden. Andererseits wurden Interaktionen zwischen Coffein und der Strahleninduktion von X-Chromosomen-Verlust und von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren nicht beobachtet.

Coffein interagiert offensichtlich nur mit dem von Chromosom 1 von RÖI₄₀ kontrollierten Resistenzmechanismus: Coffeinvorbehandlung hat keinen Einfluß auf die Raten der durch Bestrahlung in unreifen Oozyten induzierten dominanten Letalfaktoren in Stämmen ohne Chromosom 1 von RÖI₄₀. Das zeigen

die für den Vergleich der Vorbehandlung mit und ohne Coffein ermittelten Dosis-Reduktions-Faktoren (DEFs) von 1.0 bei +K und bei C(1)DX, y f/B^S y y⁺; RÖ; RÖ; pol (s. Abb. 2 und 7). Dagegen blockiert Coffein mit einem DRF von 1.34 völlig die durch einen Dosis-Erhöhungsfaktor (im Vergleich zu +K) von ebenfalls 1.34 charakterisierte Resistenzwirkung des Chromosom 1 von RÖI₄₀ in den Stämmen RÖI₄₀, RÖ; +K; RÖ und RÖ; +K; +K (s. Abb. 3, 4 und 6).

Hierbei ist zu beachten, daß die Resistenzwirkung der Chromosomen 2 und 3 von RÖI₄₀ durch DEFs von 1.34 (75,79) bzw. 1.8 (77) beschrieben werden können.

Die gefundene Beschränkung der Coffeinwirkung auf die Hemmung des durch Chromosom 1 von RÖI₄₀ kontrollierten Resistenzmechanismus wird durch die Befunde über Strahleninduktion von X-Chromosomen-Verlust in unreifen Oozyten untermauert. Nach NÖTHEL (75) wird in RÖI die relative Resistenz gegen die Induktion von X-Chromosomen-Verlust ausschließlich von Chromosom 2 (DEF = 1.8), nicht jedoch von Chromosom 1 (DEF = 1.0) kontrolliert. Der zusätzliche Resistenzgewinn in RÖI₄₀ wird durch Chromosom 3 (DEF = 1.6) gesteuert (79). In Übereinstimmung damit wurden in der vorliegenden Arbeit Dosis-Erhöhungsfaktoren (im Vergleich zu +K) von 2.8 für RÖI₄₀, von 1.6 für RÖ; +K; RÖ und von 1.0 für RÖ; +K; +K gemessen (s. Abb. 17 und 19). Wie nach den Befunden über eine Nichtbeteiligung von Chromosom 1 an der genetischen Kontrolle der relativen Strahlenresistenz gegen die Induktion von X-Chromosomen-Verlust und der vermuteten Beschränkung der Coffeinwirkung des von Chromosom 1 kontrollierten Resistenzmechanismus zu erwarten war, fand sich mit einem Dosis-Reduktions-Faktor von

1.0 weder in $R\ddot{O}I_{40}$ noch in $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ oder $R\ddot{O}; +K$; $+K$ ein Einfluß der Coffeinvorbehandlung auf die Raten an strahleninduzierten X-Chromosomen-Verlust (s. Abb. 13 - 15).

Eine Interaktion zwischen Coffein und der Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in unreifen Oozyten wurde ebenfalls weder bei $+K$ noch bei $R\ddot{O}I_{40}$ oder $R\ddot{O}; +K$; $+K$ beobachtet (s. Abb. 20 und 21). Damit und mit der Annahme einer Beschränkung der Coffeinwirkung auf den von Chromosom 1 von $R\ddot{O}I_{40}$ gesteuerten Resistenzmechanismus steht in Übereinstimmung, daß der nach NÖTHEL und WEBER (78) erwartete DEF von 3.24 für $R\ddot{O}I_{40}$ (im Vergleich zu $+K$) bestätigt werden konnte. In Übereinstimmung damit wurde in der vorliegenden Arbeit ein Dosis-Erhöpfungsfaktor (im Vergleich zu $+K$) von 3.24 für $R\ddot{O}I_{40}$ gemessen, aber sowohl für $R\ddot{O}; +K$; $+K$ als auch für $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ wurden nur DEFs von 1.0 gefunden (s. Abb. 22 und 23). Nach diesen Ergebnissen hat Chromosom 1 von $R\ddot{O}I_{40}$ keinen Einfluß auf die Raten induzierter rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren. Dagegen beschrieb NÖTHEL (75) einen derartigen Einfluß von Chromosom 1, der durch einen DEF = 1.34 zu charakterisieren ist. Die Ursachen dieser Diskrepanz sind offen. Zwar wurde in der vorliegenden Arbeit nur $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ an einem ausreichend großen Zahlenmaterial auf die Induktion rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren untersucht. $+K$ und $R\ddot{O}I_{40}$ wurden nicht unter gleichen Bedingungen getestet. Insofern sind Abweichung etwa in der Dosimetrie nicht auszuschließen. Sie würden einen Vergleich von $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ mit den Literaturwerten für $+K$ und $R\ddot{O}I_{40}$ (NÖTHEL, 78) unzulässig machen. Ferner könnte durch Austauschvorgänge die Substitution von $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ unsauber verlaufen sein.

Das würde den Vergleich mit $R\ddot{O}I_{40}$ oder +K verfälschen. Andererseits wurde die Induktion von dominanten Letalfaktoren sowohl an $R\ddot{O}$; +K; $R\ddot{O}$ als auch an +K und $R\ddot{O}I_{40}$ untersucht: Die Dosis-Effekt-Kurven für die beiden letztgenannten Stämme (unter Berücksichtigung einer Korrektur des "starvation effect" von $DRF = 1.4$, (s. Abb. 5) entsprechen den in der Literatur beschriebenen (75). Das spricht für eine korrekte Dosimetrie. Der Dosis-Erhöhungsfaktor von $R\ddot{O}$; +K; $R\ddot{O}$ gegenüber +K deckt sich mit 2.4 mit einem Stamm, dem nur der von Chromosom 2 kontrollierte Mechanismus mit einem DEF von 1.34 an der gesamten relativen Resistenz ($DEF = 3.24$) von $R\ddot{O}I_{40}$ fehlt. Das gilt auch für die Induktion von X-Chromosomen-Verlust: Die Dosis-Effekt-Kurven für +K und $R\ddot{O}I_{40}$ (unter Berücksichtigung einer Korrektur des "starvation effect" von $DRF = 1.4$) entsprechen den in der Literatur beschriebenen (77). Das spricht ebenfalls für eine korrekte Dosimetrie. Der Dosis-Erhöhungsfaktor gegenüber +K deckt sich mit 1.6 mit einem Stamm, dem nur der von Chromosom 2 kontrollierte Mechanismus mit einem DEF von 1.8 an der gesamten relativen Resistenz ($DEF = 2.8$) von $R\ddot{O}I_{40}$ fehlt. Deshalb erscheint die Aussage berechtigt, daß entgegen dem Befund von NÖTHEL (75) Chromosom 1 von $R\ddot{O}I$ (bzw. $R\ddot{O}I_{40}$) einen Mechanismus relativer Strahlenresistenz kontrolliert, der sich ausschließlich auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren auswirkt, nicht jedoch auf die von X-Chromosomen-Verlust oder rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren.

Es ist einsichtig, daß das Verständnis dieses Mechanismus durch die Kenntnis der Entstehung dominanter Letalität gefördert werden kann. Deshalb erscheint eine Übersicht über die Ursache dominanter Letalfaktoren in unreifen Oozyten sinnvoll, um die Wirkungsweise des Mecha-

nismus (1) genauer beschreiben zu können. Dominante Letalfaktoren in unreifen Oozyten von *Drosophila melanogaster* können auf Chromosomenbrüche zurückgeführt werden (46, 86). LEA (46) beschrieb eine lineare Ei-Larve-Überlebens-Kurve für strahleninduzierte dominante Letalfaktoren in Oozyten von *Drosophila melanogaster*: Dies führte er auf eine Induktion von asymmetrischen Interaktionen oder großen Deletionen zurück, die auf zwei Brüchen beruhen können, welche wiederum durch zwei separate ionisierende "particles" verursacht wurden. Außer diesem Mechanismus gibt es nach LEA einen anderen Mechanismus, der durch ein einzelionisierendes "particle" verursacht werden kann, und ebenfalls eine dominante Letalwirkung hervorruft. Dieser Mechanismus sollte überwiegend im unteren Dosisbereich zu finden sein. Bei einem höheren Dosisbereich könnte dieser Mechanismus zu "two-breaks-aberrations" führen. Damit hat LEA die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Bestrahlung von Oozyten als Ursache des Fehlens von einem Rejoin der Chromosomenbrüche bis nach der Befruchtung interpretiert.

PARKER (86) konnte diese Interpretation nicht bestätigen. Er verglich die Induktion von dominanten Letalfaktoren und "detachments of attached-X" nach Bestrahlung 5 - 7 Tage alter virginer Weibchen. Er fand, daß die Rate an induzierten dominanten Letalfaktoren von einer Mehrtreffer- zu einer Eintreffer-Überlebens-Kurve verändert wurde, wobei die "detachments of attached-X" nur in einer Mehrtreffer-Beziehung beschrieben werden können. Er fand weiter, - da der Rejoin bereits vor der Anaphase I angelaufen ist, - daß dominante Letalfaktoren die Folge einer Bildung von Anaphase-II-Brücken sein können. Wenn in jüngeren Oozyten ein Bruch in einer Chromatide vorhanden ist, können die

Schwester-Stränge unabhängig voneinander brechen und Anaphase-II-Brücken formieren. Eine Mehrtreffer-Kurve würde die Folge sein. Diese Brücken können in älteren Oozyten aus Sister-Union entstehen - als Folge von Isochromatid-Brüchen, und damit eine Eintreffer-Beziehung hervorrufen. In beiden Fällen würde die Rate an "detachments of attached-X" eine Mehrtreffer-Kurve bilden (86 - 88).

In Untersuchungen über strahleninduzierte Chromatid-Interchange wurde bewiesen, daß die induzierten Chromatidbrüche nach der Bestrahlung in Stadium-7 Oozyten in etwa 10 - 15 Min. wieder heilen können (87). Ferner werden diese Rejoin-Vorgänge auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren ausgedehnt (88). Das Repair durch Rejoin von strahleninduzierten genetischen Schäden wurde durch die Anwendung einer O_2 - bzw. N_2 -Nachbehandlung (1,2 96, 101, 103) und von fraktionierter Bestrahlung (87, 88, 103, 122) nachgewiesen. Unter der Annahme, daß die dominanten Letalfaktoren in Stadium-7 Oozyten von *Drosophila melanogaster* nach der Bestrahlung auf Chromosomenbrüche zurückzuführen sind, fand SANKARANARAYANAN (101) eine Eintreffer-Komponente in der Mehrtreffer-Beziehung für dominante Letalfaktoren in diesen Keimzellstadien: Im Falle eines minimalen Repairs oder bei Vorhandensein eines Repair-Inhibitors können die meisten Chromosomenbrüche interagieren, d.h., daß wegen eines aktiven Repairs das Rejoin überwiegen könnte. Dieses Rejoin läuft an, wenn die Brüche in einem bestimmte Abstand voneinander sind. Es ist deshalb nach SANKARANARAYANAN vorstellbar, daß Chromosomenbrüche aus diesem oder auch anderen Gründen einem Rejoin nicht unterliegen, und damit zu dominanten Letalfaktoren führen können. Dieses würde zu Eintreffer-Kurven führen. Im Falle

eines Repairs könnte die Restitution überwiegen. Somit können die Chromosomenbrüche zumindestens zum Teil zum ursprünglichen Zustand des Chromosoms restituiert werden. Einige der Chromosomenbrüche können auch in diesem Fall mit anderen Brüchen interagieren und damit zu Aberrationen führen. Der Rest der Chromosomenbrüche, der weder restituiert noch interagiert, würde zu dominanten Letalfaktoren und zu einer Eintreffer-Kurve führen (101).

Chromosomen-Verluste können ebenfalls zu dominanten Letalfaktoren nach der Bestrahlung von unreifen Oozyten führen. TRAUT (118, 122) entwickelte eine Hypothese für die Induktion von dominanten Letalfaktoren in unreifen Oozyten nach Bestrahlung, die auf Chromosomen-Verlust beruht: Die induzierten Chromatidbrüche in unreifen Oozyten können zum ursprünglichen Zustand des Chromosoms wieder heilen, oder sie verheilen im Zustand der Sister-Union als Folge von Isochromatid-Brüchen. Diesem Sister-Union können in der Anaphase-II Brücken folgen, und dadurch über Chromosomen-Verlust zu dominanter Letalität führen. Wenn dies der Fall ist, dann sollte die Häufigkeit von X-Chromosomen-Verlust als Folge eines partiellen X-Verlustes häufiger sein. Nach den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit ist das nicht der Fall ($DEF = 1.0$). Nach TRAUT können alle induzierten Einzel-Chromatidbrüche in unreifen Oozyten repariert werden.

Nondisjunktion von Autosomen bei *Drosophila melanogaster* kann zu dominanten Letalfaktoren in unreifen Oozyten führen. Diese gilt auch für Gonosomen. Als Ursache dafür kommen "chromosome stickiness" und "centromer malfunction" in Betracht. Diese wurden aber nicht nachgewiesen (90, 121). TRAUT (121) untersuchte strahlen-

induziertes Nondisjunktion in unreifen Oozyten von *Drosophila melanogaster* und fand einen "threshold-effect" um 1000 R. Dieser könnte die Dosis-Effekt-Beziehung für induziertes Nondisjunktion beeinflussen. TRAUT berichtet, daß die Häufigkeit des induzierten Nondisjunktion von 0 R bis 1000 R nicht signifikant erhöht, dagegen im Dosisbereich von 1000 bis 1800 R signifikant erhöht wird. Ein weiterer Befund war das häufigere Auftreten von XO-Tieren gegenüber XXY-Tieren. Der "threshold-effect" wurde von PARKER und BUSBY (90) nicht bestätigt. Sie fanden bei induziertem Nondisjunktion von X bzw. 4. Chromosom in Stadium-7 Oozyten von *Drosophila melanogaster* im Dosisbereich von 1000 bis 4000 R keinen "threshold-effect" für irgendeine Trisomie oder Nullsomie. Sie berichteten, daß das Chromatid-Interchange eine partielle Rolle in der Entstehung von Chromosomen-Nondisjunktion spielen kann, und daß eine Korrelation zwischen Halb-Translokationen und numerischen Aberrationen vorhanden ist (s. auch 89).

SOBELS (113) und CLARK und SOBELS (16, 17) untersuchten das strahleninduzierte Nondisjunktion von Chromosom 2 bei Weibchen von *Drosophila melanogaster*. Die Versuche wurden an Weibchen, die mit Compound-Chromosomen gekennzeichnet waren, durchgeführt. Bei diesen Weibchen ist die spontane Rate an Nondisjunktion sehr klein. Frisch geschlüpfte Weibchen (0 - 4 h) wurden mit verschiedenen Dosen bestrahlt und in Gläschen gepaart. Die Eiablagezeit betrug 48 Std., dann wurden die Elterntiere auf frisches Futter für weitere 24 Std. (Brut A) umgeschüttet. Das Umschütten der weiteren Bruten (B, C, D ...) wurde nach jeweils 48 Std. vorgenommen. Die Ergebnisse zeigten, daß im Gegensatz zu Befunden von TRAUT (s.o.) die Rate an

induziertem Nondisjunktion durch 250 R bis 3000 R (in Brut A und B) im Vergleich zur unbestrahlten Kontrolle signifikant erhöht wurde. Ein quantitativer Unterschied zwischen Brut A (lineare Kinetik) und Brut B (dose-square kinetics) wurde so nachgewiesen. Die Ergebnisse aus Brut A bestätigen den Befund von TRAUT (121) über den "threshold-effect". Die lineare Kinetik (Brut A) wurde von SOBELS als Schäden an Centromer-Regionen interpretiert. Bei der "dose-square kinetics" (Brut B) könnte eine Heterogenität der Keimzellen (d.h. unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit) die Ursache sein.

Wenn einer der erwähnten Prozesse als mögliche Ursache für dominante Letalfaktoren in unreifen Oozyten als Mechanismus des Chromosoms 1 von $RÖI_{40}$ in Frage kommt, wäre Chromosom 1 an der Induktion von X-Chromosomen-Verlust (Aberrationen) beteiligt, und die Induktion von X-Chromosomen-Verlust sollte durch Coffein modifiziert werden können. Wie NÖTHEL (75) nachgewiesen hat, wird in $RÖI$ bzw. $RÖI_{40}$ die Resistenz gegenüber der Induktion von X-Chromosomen-Verlust ausschließlich von Chromosom 2 ($DEF = 1.8$), nicht jedoch von Chromosom 1 ($DEF = 1.0$) kontrolliert. In Übereinstimmung damit wurde in der vorliegenden Arbeit weder eine Interaktion zwischen Coffein und der Induktion von X-Chromosomen-Verlust festgestellt, noch daß Chromosom 1 von $RÖI_{40}$ die Induktion von X-Chromosomen-Verlust modifiziert ($DEF = 1.0$). Es ist daher offensichtlich, daß der Mechanismus (1) des Resistenzsystems in $RÖI_{40}$ nicht mit der Entstehung dieser Aberrationen in Verbindung steht.

Dominante Letalfaktoren in unreifen Oozyten können nicht nur auf Chromosomenbrüchen und/oder nicht ordnungsgemäßem Rejoin beruhen, sondern sie können zum Teil auch Folge von Genmutationen sein - als Punktmutationen oder kleine Deletionen. LIFSCHYTZ und FALK (50) analysierten strahleninduzierte Letalfaktoren in einer kleinen Region auf dem X-Chromosom in Männchen von *Drosophila melanogaster*. Diese Region war mit einer Duplikation ($Y. ma-1^+$) markiert. Ein Allelietest wurde an allen induzierten Letalfaktoren durchgeführt, was zur Analyse von 20 funktionellen Einheiten führte. Dabei wurde aufgedeckt, daß 30 von 35 Letalfaktoren zwei oder mehrere von diesen 20 funktionellen Einheiten beeinflussen können. Die Autoren gingen davon aus, daß die strahleninduzierten Letalfaktoren überwiegend Defizienzen seien. Nach JUDD et al. (36), die mit derselben Methode ihre Versuche durchführten, fanden sich bei der Analyse der strahleninduzierten Letalfaktoren an einer kleinen distalen Region vom X-Chromosom, die mittels Komplementation- bzw. zytologischem Test nachgewiesen wurde, Letalfaktoren, welche als "single site changes" beschrieben werden. LIFSCHYTZ und FALK bezeichneten die Defizienzen in ihren Versuchen als Aberrationen (Zitat: ...many X-ray induced lethals that pass for point mutation are actually small aberrations.). Die Letalfaktoren, die in Aberrationen verwickelt sind, können nicht mit dem Mechanismus (1) des Resistenzsystems in ROI_{40} in Verbindung gebracht werden (s.o.). Wenn Punktmutationen in Form von "single site changes" für Mechanismus (1) relevant sind, dann führen diese Punktmutationen nicht zu rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren, sondern sollten zu dominanten Letalfaktoren führen, da dieser Mechanismus (1) nur dominante Letalfaktoren kontrolliert.

Die strahleninduzierten Letalfaktoren könnten zum Teil auch auf plasmatische Effekte zurückgeführt werden. Die drastischen Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit gegenüber der Induktion von Mutationen in Oozytenstadien von *Drosophila melanogaster*, besonders zwischen Stadium-7 und -14 Oozyten, beruhen unter anderem auf An- bzw. Abwesenheit der Kernmembran (44, 45). Stadium-7 Oozyten, die bezüglich dominanter Letalfaktoren 10fach resistenter, bezüglich rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren 3fach resistenter und bezüglich der Induktion von Chromatid-Interchangen 5fach resistenter als Stadium-14 Oozyten sind (87 - 89, 96, 101, 102, 119, 120), haben eine Kernmembran im Gegensatz zu Stadium-14 Oozyten (45). Wenn eine der plasmatischen Komponenten, wie z.B. Kernmembran, Spindel, Zentriol, Zellplatten oder andere, durch Bestrahlung zerstört oder in ihrem Chemismus verändert sind, könnte dies zu dominanten Letalfaktoren führen. Eine Aussage über eine mögliche Verbindung zwischen Mechanismus (1) und plasmatischen Effekten kann auf Grundlage der vorhandenen Daten noch nicht gemacht werden. Das Coffein (0,1 % kann die Bildung von Zellplatten in Wurzelspitzen von *Allium cepa* hemmen (29). Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zeigen, daß Coffein allein bei RÖI_{40} keine genetischen Schäden hervorzurufen vermag. Dominante Letalität, die nicht auf Chromosomenschäden zurückgeführt werden kann, ist bei *Drosophila* nicht analysierbar. Zu ihrem Verständnis müssen Strahleneffekte auf die DNS erörtert werden, die bisher überwiegend an Mikroorganismen analysiert wurden.

Im folgenden wird deshalb die molekulare Ebene strahleninduzierter DNS-Schäden und ihrer Reparaturprozesse diskutiert. Nach PATERSON et al. (92)

und AHNSTRÖM (4) kann die Wirkung von Bestrahlung auf die DNS und der "Angriff" der Bestrahlungsprodukte zum Bruch der Kovalentbindung führen. Diese Folge-Produkte, die zum Teil an den Zucker-Phosphat-Teilen der DNS ansetzen können, führen zu Strangbrüchen. Die meisten von diesen sind Einzel-Strangbrüche. Es kann auch eine wesentliche Anzahl von Doppel-Strangbrüchen produziert werden. Die Bestrahlungsprodukte können ebenfalls DNS-Basen angreifen, und zu verschiedenen chemischen Veränderungen führen: Denaturation, Basen-Verlust und Veränderung von Zyklen-Strukturen.

DNS-Schäden nach UV-Bestrahlung können in defizienten Excision-Repair-Mutanten von *E. coli* repariert werden. In diesen Mutanten "the newly synthesized DNA contained interruptions that occurred opposite the dimers, and were subsequently filled in by post-replication repair process (100)". Die Existenz des gleichen Reparaturprozesses wurde am Chinesischen Hamster (48, 97) und an *Vicia faba* (42) nachgewiesen; durch Coffein-Nachbehandlung kann er gehemmt werden.

Befunde an *E. coli* zeigen jedoch, daß UV-induzierte DNS-Schäden durch Excision-Repair geheilt werden können. Dabei beseitigten Excision-Enzyme die "single stranded oligonucleotide", und die Reparatursynthese füllte die entstehenden Gaps aus (11, 105 - 107). Das Repair von Einzel-Strangbrüchen wurde ebenfalls bei Eukaryonten nachgewiesen (35, 85). Dieser Prozess benötigt Replikations-Repair, welches durch Coffein nicht hemmbar ist, im Gegensatz zur semi-konservativen DNS-Synthese (12).

Nach KIHLMAN (43) können die DNS-Schäden, die durch ionisierende Bestrahlung induziert worden sind, in drei Gruppen unterteilt werden:

1. "Damage not consisting of strand breaks is apparently repaired by a mechanism resembling, but not identical with, excision repair of UV-induced pyrimidine dimers. The first step is probably a glycosidase-catalyzed removal of damaged bases, the next being endonucleolytic cleavage of sugar-phosphate chain at the resulting apyrimidinic or apurinic site. After removal of the sugar-phosphate residue, a correct deoxyribonucleotide is inserted in the resulting gap.
2. The repair of ionizing radiation-induced single-strand breaks does not require the glycosidase- and endonuclease-catalyzed reaction steps. Of the single-strand breaks, those that are "clean" (i.e. with 3'-OH and 5'-P endgroups next to each other) may immediately be rejoined by polynucleotide ligase. "Dirty" single-strand breaks have various endgroups which must be removed and replaced before ligase can act.
3. Most double-strand breaks appear not to be repairable." (s. 43)

Nach der Frage: wie und auf welcher Ebene (Enzym- oder DNS-Ebene) wirkt das Coffein? untersuchten DOMON et al. (23) in vitro die Interaktion zwischen Coffein und UV-bestrahlter DNS. Sie fanden, daß das Coffein eine spezifische Affinität zur bestrahlten DNS hat, und daß es an der "single stranded DNA" effektiv binden kann. Jeder Effekt, der von der Interaktion zwischen dieser "single stranded DNA" und anderen Zellsubstanzen abhängig ist, konnte

somit durch Coffein beeinflusst werden. Dagegen berichten BRAUN et al. (13), daß Coffein nicht überwiegend auf die DNS wirkt, sondern auf Enzyme, die für das Excision-Repair notwendig sind. Sie wiesen darauf hin, daß das Coffein die Wirkung von Endonuclease bei der E. coli-Mutante uvrA uvrB hemmen kann. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die kompetitive Bindung des Coffein an die Endonuclease stärker als an UV-induzierte DNS-Läsionen erfolgt.

KIHLMAN (43) entwickelte dazu folgende Hypothese: Coffein könnte reversibel mit "single stranded DNA" gebunden werden. Mutagene Agenzien könnten dabei den Anteil an "single stranded DNA" des Chromosoms vermehren. Dies kann eine Induktion von denaturierten Regionen bei der zeitweisen Störung der DNS-Synthese hervorrufen und Gaps induzieren, die in der folgenden DNS-Synthese auftreten können. Methyliertes Oxy purin (wie Coffein und andere) erhöhte die Häufigkeit von induzierten Chromosomen-Aberrationen. Das ist vorstellbar als fortgesetzte oder verspätete Wirkungen der gestörten DNS-Synthese. Diese könnte allgemein die Ursache für eine Wirkung des Coffein auf induzierte Chromosomen-Schäden nach Bestrahlung bzw. Zugabe von chemischen Agenzien sein (43).

Für Chromosomen-Schäden, die durch monofunktionelle alkylierende Agenzien (z.B. MMS) speziell verursacht werden, könnte eine Interaktion mit der "single stranded DNA" die Ursache sein (43). Bei anderen monofunktionellen und difunktionellen alkylierenden Agenzien, sowie bei UV-Bestrahlung könnte das Coffein die induzierten Chromosomen-Schäden verstärken, und durch seine Wirkungsweise das Auffüllen von Gaps verhindern bzw. hemmen (43).

Für die Bildung von Aberrationen könnte nach KIHLMAN (43) somit wichtig sein, daß der Komplex zwischen Coffein und "single stranded DNA" reversibel ist. Diese Reversibilität des Komplexes könnte in Eukaryontenzellen sowohl in Gegenwart des Coffeins vorhanden sein, wie auch nach seinem Abbau durch Veränderungen der physiologischen Bedingungen der Keimzellen während der Zellteilung. Wenn das Coffein die Interaktion zwischen der geschädigten DNS-Region, und anderen chemischen Klassen (z.B. Enzymen) oder anderen DNS-Regionen ständig blockiert, könnten nicht Aberrationen produziert werden, vielmehr wären Interphase-Tode oder eventuelle Fragmentierung die Folge (43).

In RÖI₄₀ könnte der Mechanismus (1) durch einen Reparaturmechanismus repräsentiert werden, der durch Coffein hemmbar ist: Nach der Bestrahlung in unreifen Oozyten können DNS-Läsionen u.a., Basenschäden, "single stranded DNA" induziert werden. Wenn diese durch Excision Repair in RÖI₄₀ geheilt werden, dann müßten weniger dominante Letalfaktoren und weniger rezessive geschlechtsgebundene Letalfaktoren die Folge sein. Wenn diese Läsionen einem Rekombinations-Repair (Postreplikations-Repair) unterzogen werden, dann müßten weniger dominante und rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren, aber häufiger Aberrationen (X-Chromosomen-Verlust) auftreten. In RÖI₄₀ konnte keine der Annahmen für rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren und numerische Aberrationen (X-Chromosomen-Verlust) durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden (Mechanismus (1) kontrolliert X-Chromosomen-Verlust mit einem DEF von 1.0, ebenso wie rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren mit einem DEF von 1.0), d.h. es gibt keine Unterschiede im Vergleich zu +K.

In +K könnte also eine unbekannte Substanz vorhanden sein, die sich an Regionen von induzierten Läsionen u.a., Basen-Schäden und "single stranded DNA" anlagert. Diese Substanz könnte dadurch eine Interaktion zwischen diesen Läsionen und Enzymen, die für das Repair von diesen induzierten Läsionen notwendig sind, verhindern, und damit zu dominanten Letalfaktoren führen. Im Gegensatz zu +K könnte diese Substanz in RÖI₄₀ fehlen. Das Coffein könnte sich dabei an Regionen induzierter Läsionen irreversibel binden und sich wie die unbekannte Substanz bei +K verhalten, - Coffein könnte dadurch das Repair dieser induzierten Läsionen hemmen. Hier ist zu beachten, daß das betreffende Repair weder Excision- noch Postreplikations-Repair ist, sondern ein andersartiges Repair, das spezifisch für die induzierten Läsionen durch ionisierende Bestrahlung wirkt (s.o.).

Es ist vorstellbar, daß ein genetischer Polymorphismus im Gegensatz zu RÖI₄₀ bei +K vorhanden ist, der diese Substanz bildet. Für diese Hypothese spricht folgendes Ergebnis: Die Befunde an der Wildtyppopulation +S zeigen, daß das Coffein auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren in unreifen Oozyten mit einem DRF von 1.3 wirkt (s. Abb. 6). Das Coffein hat dagegen keine Wirkung auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust in +S (s. Abb. 14). Im Vergleich zu +K beträgt der DEF 1.3 für dominante Letalfaktoren (s. Abb. 8). In Bezug auf X-Chromosomen-Verlust ist der DEF = 1.0. So wurde in +S der gleiche Coffeineffekt nachgewiesen wie in den Stämmen mit Chromosom 1 von RÖI₄₀. Diese Befunde unterstützen die Annahme, daß die unbekannte Substanz (auf Grund eines Poly-

morphismus bei +K), welche das Repair bei +K verhindert, in +S (auf Grund hoher genetischen Variabilität) nicht vorhanden ist. Das Coffein könnte somit die Wirkung dieser Substanz bei +S wie bei RÖI₄₀ imitieren.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit lassen einige Aussagen über die genetische Kontrolle des Resistenzsystems in RÖI₄₀ zu: Die Induktion von dominanten Letalfaktoren, von X-Chromosomen-Verlust und von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren wurde sowohl an RÖ; +K; +K als auch an RÖ; +K; RÖ untersucht. In Bezug auf dominante Letalfaktoren beträgt der Dosis-Erhöhungsfaktor (im Vergleich zu +K) 1.34 für RÖ; +K; +K und 2.4 für RÖ; +K; RÖ. In Bezug auf X-Chromosomen-Verlust ist der DEF = 1.0 für RÖ; +K; +k und 1.6 für RÖ; +K; RÖ. In Bezug auf rezessive, geschlechtsgebundene Letalfaktoren wurde ein Wert von 1.0 sowohl bei RÖ; +K; +K als auch bei RÖ; +K; RÖ gemessen. Diese Ergebnisse bestätigen, daß der Resistenzgewinn von RÖI₄₀ gegenüber RÖI (75) in Bezug auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren (DEF = 1.8) und von X-Chromosomen-Verlust (DEF = 1.6) durch Chromosom 3 von RÖI₄₀ kontrolliert wird. Dieser Resistenzgewinn wird in Bezug auf die Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren offenbar nicht durch Chromosom 3 und nicht durch Chromosom 1 von RÖI₄₀ verursacht. Nach NÖTHEL (75) könnte die Rolle des Chromosoms 3 damit erklärt werden, daß ein für sich allein unaktiver Faktor auf Chromosom 3 von RÖI vorhanden ist, der die Wirkung des Hauptfaktors auf Chromosom 1 verstärkt, oder daß es sich um eine komplementäre Polygenie mit Komponenten auf Chromosom 1 und 3 handelt. In

RÖI₄₀ ist Chromosom 3 imstande, die Wirkung der Mechanismen (1) und (2) zu verstärken. Bei diesem Mechanismus des Chromosoms 3 könnte es sich um einen allgemeinen "Schutz" handeln (NÖTHEL, persönl. Mitteilung).

Auch die Fütterungstechniken können eine wichtige Rolle bei der Induktion von Mutationen durch Bestrahlung spielen. Dies ist vorstellbar als quantitativer Effekt auf das Repair in unreifen Oozyten, und zwar auf das Repair von DNS-Schäden durch Bestrahlung in den Oozytenstadien selbst, oder auch auf das Repair von induzierten DNS-Schäden in den Spermien nach der Befruchtung. HERSKOWITZ (34) untersuchte den Einfluß verschiedener "maternal" Fütterungstechniken auf die Induktion von Chromosomenmutationen nach Bestrahlung von Spermien von *Drosophila melanogaster*. So fand er einen "starvation effect" bei den Weibchen, die nur mit Zucker-Agar-Wasser-Medium vor bzw. nach oder auch vor und nach der Paarung gefüttert worden waren. Diese Weibchen wurden mit Männchen, die mit etwa 3500 R bestrahlt worden waren, gepaart. Dabei wurde die Rate an induzierten reziproken 2 - 3 Translokationen in den Spermien (im Vergleich zu Weibchen auf Normalfutter) signifikant erhöht. Ebenfalls wurde die Rate an induziertem X-Chromosomen-Verlust signifikant erhöht. Die verstärkte Mutationsrate durch diesen "starvation effect" kann nach HERSKOWITZ als Effekt auf das Rejoin von Chromosomenbrüchen angesehen werden. Die modifizierende Wirkung des "starvation effect" im mütterlichen Genom auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Bestrahlung des väterlichen Genoms wurde ebenfalls durch CLARK (19) bestätigt. Er fand als "starvation effect"

niedrigere Raten an X-Chromosomen-Verlust im Vergleich zu den gutgefütterten Weibchen der Kontrolle. Gleichzeitig fand er in 5 von 6 Versuchen die Rate an X-Chromosomen-Verlust bei Brut A (24 Std. nach Bestrahlung) gegenüber Brut B (48 Std.) erhöht.

In Übereinstimmung damit wurde in der vorliegenden Arbeit ein modifizierender Einfluß dieses "starvation effect" auf die Raten an induzierten dominanten Letalfaktoren, an X-Chromosomen-Verlust und an rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren nach Bestrahlung in unreifen Oozyten gefunden. Bei allen untersuchten Stämmen wurde eine Erhöhung der Raten der untersuchten Mutationstypen (Vergleich 5 % Zuckerwasser vs. Standard-Medium) beobachtet. Der "starvation effect" in der vorliegenden Arbeit läßt sich mit einem DRF von 1.4 beschreiben (s. Abb. 5). Er findet sich in gleicher Weise bei allen untersuchten Stämmen und Mutationstypen und ist unabhängig vom Coffeineffekt.

Schlußbetrachtung

Weitergehende Untersuchungen der Repairprozesse in Oozyten von *Drosophila melanogaster*, besonders der unterschiedlichen Repairmechanismen unterschiedlicher strahleninduzierter Schäden, können dazu beitragen, die spezielle Art von Repairmechanismen in der resistenten Population RÖI₄₀ von *Drosophila melanogaster* zu erkennen. Die Bestrahlungsgeschichte dieser Population läßt dabei insbesondere die Frage akut werden, inwieweit polygene Systeme die Ausprägung dieser Repairmechanismen beeinflussen haben. Die Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit hat versucht, Ansätze zu solchen weitergehenden Untersuchungen aufzuzeigen.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Wechselwirkungen zwischen Coffein und dem System relativer Strahlenresistenz der Population $R\ddot{O}I_{40}$ von *Drosophila melanogaster* untersucht. Dabei wurde die Wirkung von Coffeinvorbehandlung auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren, von X-Chromosomen-Verlust und von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in unreifen Oozyten von $R\ddot{O}I_{40}$ und von der Kontrollpopulation +K nach Röntgenbestrahlung mit verschiedenen Dosen getestet. Die Substitutions-Stämme $R\ddot{O}; +K; +K, R\ddot{O}; +K; R\ddot{O}$ und $C(1)DX, yf/B^S Y y^+$; $R\ddot{O}; R\ddot{O}; pol$ sowie die Wildpopulation +S wurden in die Untersuchungen einbezogen. Die experimentell erarbeiteten Dosis-Effekt-Kurven (dominante Letale, X-Chromosomen-Verlust) wurden zu Geraden transformiert (Probit-Transformation). So konnte bestätigt werden, daß die Resistenzfaktoren dosismodifizierend wirken. Die gleiche Wirkung wurde für das Coffein aufgezeigt. Damit konnten für das Resistenzsystem Dosis-Erhöhungsfaktoren (DEFs) ermittelt werden, um die für das $R\ddot{O}$ -Genom oder seine Teile die Dosis zu erhöhen ist, um gleiche Effekte wie in +K zu erzielen. Entsprechend ließ sich die Wirkung der Coffeinvorbehandlung durch Dosis-Reduktionsfaktoren (DRFs) beschreiben, um die die Strahlendosis nach Coffeineinwirkung erhöht werden mußte, um die gleichen Effekte wie ohne Coffeinvorbehandlung zu erzielen. Im Einzelnen lassen die Ergebnisse folgende Aussagen zu:

1. Coffein selbst ist bei den untersuchten Stämmen und Keimzellstadien nicht mutagen.
2. Interaktion zwischen Coffeinvorbehandlung und Strahlenwirkung treten bei +K in den untersuchten Keimzellstadien nicht auf.

3. Dagegen erhöht Coffeinvorbehandlung die Rate strahleninduzierter dominanter Letalfaktoren in $R\ddot{O}I_{40}$. Die Coffeewirkung läßt sich durch einen DRF von 1.34 beschreiben.
4. Ebenfalls mit einem DRF von 1.34 wirkt Coffein auf die Strahleninduktion von dominanten Letalfaktoren in den Substitutionsstämmen $R\ddot{O}; +K$; $R\ddot{O}$ und $R\ddot{O}; +K$; $+K$. Dagegen ist Coffein bei $C(1)DX, y f/B^S Y y^+$; $R\ddot{O}; R\ddot{O}$; pol wirkungslos. Daraus wird geschlossen, daß Coffein den von Chromosom 1 von $R\ddot{O}I_{40}$ kontrollierten Resistenzmechanismus hemmt. Diese Hemmung ist vollständig, da der Mechanismus von Chromosom 1 durch einen DEF von 1.34 gekennzeichnet ist.
5. Coffein interagiert nicht mit der Strahleninduktion von X-Chromosomen-Verlust. Das steht in Übereinstimmung mit der Schlußfolgerung unter 4., da der von Chromosom 1 kontrollierte Resistenzmechanismus keinen Einfluß auf die Strahleninduktion von X-Chromosomen-Verlust hat.
6. Die Hemmung ausschließlich des durch Chromosom 1 von $R\ddot{O}I_{40}$ kontrollierten Resistenzmechanismus durch Coffein konnte weiter dadurch bestätigt werden, daß Coffein keinen Einfluß auf die Rate strahleninduzierter rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren hat. Denn nach den in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnissen kontrolliert Chromosom 1 von $R\ddot{O}I_{40}$ die Empfindlichkeit gegenüber diesem Mutationstyp ebenfalls nicht.

Es wird diskutiert, welche Ereignisse nach der Bestrahlung unreifer Oozyten von *Drosophila melano-*

gaster zu einer dominanten Letalität führen können, die weder durch Aberrationen (Chromosomen-Verlust) noch durch Punktmutationen (rezessive Letale) verursacht wird. Anhand der vorliegenden Literaturangaben über die Coffeinwirkung wird sodann erörtert, wie Interaktionen zwischen Coffein und diesem Schadenstyp denkbar sind. Daraus wird eine Hypothese über den Wirkungsmechanismus der von Chromosom 1 von RÖI₄₀ kontrollierten Strahlenresistenz entwickelt. Sie nimmt an, daß in +K eine unbekannte Substanz vorhanden sein könnte, die sich an Regionen von induzierten Läsionen anlagert. Diese Substanz könnte dadurch das Repair induzierter Läsionen verhindern und damit zu dominanter Letalität führen. In RÖI₄₀ könnte diese unbekannte Substanz fehlen. Das Coffein könnte sich dabei an Regionen induzierter Läsionen binden, und sich wie die unbekannte Substanz bei +K verhalten, und dadurch das Repair der induzierten Läsionen hemmen. In Bezug auf diesen Mechanismus liegt bei *Drosophila melanogaster* vermutlich ein genetischer Polymorphismus vor. Dafür spricht folgendes Ergebnis:

7. In +S wurde der gleiche Coffeineffekt nachgewiesen wie in den Stämmen mit Chromosom 1 von RÖI₄₀. Dadurch wird der Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit zwischen +K und +S erklärbar.

Die experimentellen Ergebnisse lassen weiter einige Aussagen über die genetische Kontrolle des Resistenzsystems in RÖI₄₀ zu:

8. Es wird bestätigt, daß der Resistenzgewinn von RÖI₄₀ gegenüber RÖI in Bezug auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren (DEF = 1.8) und

von X-Chromosomen-Verlust ($DEF = 1.6$) durch Chromosom 3 kontrolliert wird.

9. In Bezug auf die Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren ist dieser Resistenzgewinn offenbar nicht durch Chromosom 3 und nicht durch Chromosom 1 verursacht.

Ein letzter Befund ist von allgemeinerem Interesse für die Anwendung von Fütterungstechniken in Mutagenitätstests bei *Drosophila*-Weibchen; seine möglichen Ursachen werden diskutiert:

10. Nach einer 2-tägigen Fütterung mit Zuckerwasser (5 % Glukose, mit oder ohne Coffein) ist die Strahlenempfindlichkeit erhöht. Dieser Effekt läßt sich mit einem DRF von 1.4 beschreiben. Er findet sich in gleicher Weise bei allen untersuchten Stämmen und Mutationstypen. Er ist unabhängig vom Coffeineffekt.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 ABRAHAMSON, S., 1959: The influence of oxygen on the X-ray induction of structural changes in *Drosophila* oocytes. *Genetics* 44, 173 - 185.
- 2 ABRAHAMSON, S., 1961: Further studies on the influence of oxygen on X-ray induced re-arrangement in *Drosophila* oocytes. *Int. J. Rad. Biol.* 4, 113 - 125.
- 3 AHNSTRÖM, G. AND A.T. NATARJAN, 1971: Repair of gamma-ray und neutron-induced lesions in germinating barley seeds. *Intern. J. Radiat. Biol.* 19, 433 - 443.
- 4 - , 1974; Repair processes in germinating seeds; Caffeine enhancement of damage induced by gamma-radiation and alkylating chemicals. *Mutat. Res.* 26, 99 - 103.
- 5 ALDERSON, T. AND A.H. KHAN, 1967: Caffeine-induced mutagenesis in *Drosophila*. *Nature* 215, 1080 - 1081.
- 6 ANDREW, L.E., 1959: The mutagenic activity of caffeine in *Drosophila*. *Am. Naturalist* 93, 135 - 138.
- 7 AUERBACH, C. AND J.M. ROBSON, 1946: The chemical production of mutation. *Nature* 157, 302.
- 8 AXELROD, J. AND J. REICHENTHAL, 1953: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 107, 519 - 523.
- 9 BATEMAN, A.J., 1969: A storm in a coffee cup. *Mutat. Res.* 7, 475 - 478.
- 10 BOPP, A. AND U. HAGEN, 1973: End group determination in gamma-irradiated DNA. *Biochem. Acta* 209, 320 - 326.

- 11 BOYCE R.P. AND HOWARD-FLANDERS, 1964: Release of ultraviolet light induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K 12. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 51, 293 - 300.
- 12 BOYD, J.B. AND J.M. PRESLEY, 1974: Repair replication and photorepair of DNA in Larvae of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 77, 687 - 700.
- 13 BRAUN, A., P. HOPPER AND L. GROSSMAN, 1975: The *Escherichia coli* UV Endonuclease (Correndonuclease II). in: P.C. HANAWALT AND R.B. SETLOW (ed.), *Molecular Mechanism for Repair of DNA*. Plenum Press, New York, pp. 183 - 190.
- 14 CATTANACH, B.M., 1962: Genetical effects of caffeine in mice. *Z. Vererbungslehre* 93, 214 - 219.
- 15 CLARK, A.M. AND E.G. CLARK, 1968: The genetic effects of caffeine on *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 6, 227 - 234.
- 16 CLARK, A.M. AND F.H. SOBELS, 1973: A new method for quantitative study of induced autosomal non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 21, 26 - 27.
- 17 - , - , 1973: Studies on non-disjunction of major autosomes in *Drosophila melanogaster*. I. Methodology and rate of induction by X-rays for the compound second chromosome. *Mutat. Res.* 18, 47 - 61.
- 18 CLARKE, C.H., 1967: Caffeine and amino acid effects upon try⁺ revertant yield in UV-irradiated hcr⁻ mutants of *E. coli* B/r. *Mol. Gen. Genet.* 99, 97 - 108.
- 19 CLARK, A.M., 1972: Influence of the nutritional state of females on the frequency of X/O males recovered after matings with irradiated males. *D.I.S.* 49, 75.
- 20 COX, E.C., 1973: Mutator gene studies in *Escherichia coli*: The mut gene. *Genet. Suppl.* 73, 67 - 80.

- 21 DEMEREC, M., B. WALLACE AND E.A. WITKIN, 1948:
The gene. Carnegie Inst. Wash. Year Book 47,
169 - 176.
- 22 DOLLEZAL, F., 1976: Inhibition of a mechanism of
relative radioresistance in RÖ14 by meiotic
mutant c(3)G. 5th European Drosophila Re-
search Conference, Lovain (Abstract).
- 23 DOMON, M., B. BARTON, A. PORTE AND A.M. RAUTH,
1970: The interaction of caffeine with ultra-
violet light irradiated DNA. Int. J. Radiat.
Biol. 17, 395 - 399.
- 24 DRAKE, J.W., 1973: The Genetic Control of Mu-
tation. Genetics Suppl. 73.
- 25 - , 1973: The genetic control of spontaneous and
induced mutation rates in Bacteriophage T₄.
Genetics Suppl. 73, 45 - 64.
- 26 FISCHBEIN, L., 1972: Chromatography of Environ-
mental Hazard: Carcinogens, Mutagens and
Tetratogens. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam.
- 27 FRIES, N. AND B. KIHLMAN, 1948: Fungal mutations
obtained with methyl xanthines. Nature 162,
573.
- 28 GLASS, E.A. AND A. NOVICK, 1959: Induction of
mutation in chloramphenicol inhibited bac-
teria. J. Bacteriol. 77, 10 - 16.
- 29 GEMENZE-MARTIN, G., I. MEZA, J.F. LÓPEZ-SÁEZ AND
A. GÓNZALES-FERNANDEZ, 1969: Kinetics of bi-
nucleate cell production by caffeine.
Cytologia 34, 29 - 35.
- 30 GOLDSTEIN, A. AND WARREN, 1962: Passage of
cafein into gonadal and fetal tissue.
Biochem. Pharmacol. 11, 166 - 168.
- 31 GREEN, M.M., 1973: Some observations and comments
on mutable and mutator genes in Drosophila.
Genetics Suppl. 73, 187 - 194.

- 32 GRIGG, G.W., 1967: Caffeine death in *Escherichia coli*. *Mol. Gen. Genet.* 102, 316 - 335.
- 33 HARM, W., 1966: The role of host-cell repair in liquid-holding recovery of UV-irradiated *Escherichia coli*. *Photochem. Photobiol.* 5, 747 - 760.
- 34 HERSKOWITZ, I.H. 1963: An influence of maternal nutrition upon the gross chromosomal mutation frequency recovered from X-rayed sperm of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 48, 703 - 710.
- 35 HOWLAND, G.P., R.W. HART AND M.L. Yette, 1975: Repair of DNA strand breaks after gamma-irradiation of protoplasts isolated from cultured wild carrot cells. *Mutat. Res.* 27, 81 - 87.
- 36 JUDD, B.H., M.W. SHEN AND T.C. KAUFMAN, 1972: The anatomy and function of a segment of the X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 71, 139 - 156.
- 37 KIHLMAN, B.A. AND G. ODMARK, 1965: Deoxyreibo-nuclie acid synthesis and the production of chromosomal aberrations by strepton grin, 8-ethoxycaffeine and 1,3,7,9-tetramethyloric acid. *Mutat. Res.* 2, 494 - 505.
- 38 - , - , K. NORLEN AND H.B. KARLSSON, 1971: Caffeine caffeine derivatives and chromosomal aberrations. I. The relationship between ATP-concentration and the frequency of 8-ethoxycaffeine-induced chromosomal exchanges in *Vicia faba*. *Hereditas* 68, 291 - 304.
- 39 - , A. NORLEN, S. STURELID AND G. ODMARK, 1971: Caffeine and 8-ethoxycaffeine produce different types of chromosomes-breaking effects depending on the treatment temperature. *Mutat. Res.* 12, 463 - 468.

- 40 KIHLMAN, B.A., S. STURELID, B. HARTLEY-ASP AND K. NILLSON, 1973: Caffeine potentiation of chromosome damage produced in bean root tips and in Chinese hamster cells by various chemical and physical agents. *Mutat. Res.* 17, 271 - 275.
- 41 - , 1974: Effects of caffeine on the genetic material. *Mutat. Res.* 26, 53 - 71.
- 42 - , S. STURELID, B. HARTLEY-ASP AND K. NILLSON, 1974: The enhancement by caffeine of the frequencies of chromosomal aberrations induced in plant and animal cells by chemical and physical agents. *Mutat. Res.* 26, 105 - 122.
- 43 - , 1977: Caffeine and Chromosomes. Elsevir Sci. Publ. Comp., Amsterdam.
- 44 KING, R.C., J.B. DARROW AND N.W. KAYE, 1956: Studies on different classes of mutations induced by radiation of *Drosophila melanogaster* females. *Genetics* 41, 890 - 900.
- 45 - , 1970: Ovarian development in *Drosophila melanogaster*. Academic Press, New York.
- 46 LEA, D.E., 1946: Actions of radiations on living cells. Univ. Press, Cambridge.
- 47 LEHMANN, A.R., 1973: Effects of caffeine and theophylline on DNA synthesis in untreated and UV-irradiated mammalian cells. *Mutat. Res.* 21, 192 - 193 (Abstract).
- 48 - , AND S. KIRK-BELL, 1974: Effects of caffeine and theophylline on DNA synthesis in unirradiated and UV-irradiated mammalian cells. *Mutat. Res.* 26, 73 - 82.
- 49 LIEB, M., 1961: Enhancement of ultraviolet-induced mutation in bacteria by caffeine. *Z. Vererbungslehre* 92, 416 - 429.

- 50 LIFSCHYTZ, E. AND R. FALK, 1968: Fine structure analysis of a chromosome segment in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 6, 235 - 244.
- 51 LINDER, A., 1964: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Birkhäuser, Basel und Stuttgart, 4. Auflage.
- 52 LINDSLEY, D.L. AND E.H. GRELL, 1968: Genetic Variations of *Drosophila melanogaster*. *Carnegie Inst. Wash. Publ.* 627.
- 53 LÜERS, H., 1953: Untersuchungen über die Mutagenität des Triäthylenmelamin (TEM) an *Drosophila melanogaster*. *Arch. Geschwulstforsch.* 6, 77 - 83.
- 54 - , 1956: Chinon I und Sanamycin im Mutationsversuch. *Naturwiss.* 43, 206.
- 55 - , 1959: The mutagenicity of triethylene thiophosphoramid (Thio - Tepa). *D.I.S.* 33, 145.
- 56 - , UND G. RÖHRBORN, 1965: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung.III. Äthylenimine *Mutat. Res.* 2, 29 - 44.
- 57 - , UND G. OBE, 1972: Zur Frage einer möglichen mutagenen Wirksamkeit von p -Benzo-chinon. *Mutat. Res.* 15, 77 - 80.
- 58 LUMB, J.R., A.S. SIDEROPOULOS AND D.M.SHANKEL; 1968: Inhibition of dark repair of ultraviolet damage DNA by caffeine and 8-chloro-caffeine. Kinetics of inhibition. *Mol. Gen. Genet.* 102, 108 - 111.
- 59 LYON, M., J.S.R. PHILLIPS AND A.G. SEARLE, 1962: A test for mutagenicity of caffeine in mice. *Z. Vererbungslehre* 93, 7 - 13.

- 60 MAIER, P., U. GRAF, H. ULRICH AND F. E. WÜRLER, 1972: Maternal effect on X-ray induced mutations in mature sperm. 3rd European Research Conference, Milan (Abstract).
- 61 MENDELSON, D., A.M. CLARK AND F.H. SOBELS, 1972: The inhibiting effects of caffeine on a system in *Drosophila* oocytes that repairs X-ray produced chromosome breaks in both the paternal and maternal genomes. 3rd European *Drosophila* Research Conference, Milan (Abstract).
- 62 - , 1974: The effect of caffeine on repair systems in oocytes of *Drosophila melanogaster*. I. *Mutat. Res.* 22, 145 - 156.
- 63 - , AND F.H. SOBELS, 1974: The inhibiting effect of caffeine on the maternal repair of radiation-induced chromosome breaks in *Drosophila*. *Mutat. Res.* 26, 123 - 128.
- 64 MENDELSON, D., 1976: The effect of caffeine on repair systems in oocytes of *Drosophila melanogaster*. II. The induction of chromosome aberrations in irradiated males. *Mutat. Res.* 35, 91 - 100.
- 65 - , 1976: The effect of caffeine on repair systems in oocytes of *Drosophila melanogaster*. III. Genetic analysis of factors controlling maternal repair in repair-deficient strain of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 37, 229 - 236.
- 66 METZGER, K., 1964: On the dark reactivation mechanism in ultraviolet irradiated bacteria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15, 101 - 109.
- 67 MITTLER, S., J.E. MITTLER, A.M. TONETTI AND M.E. SZYMCHAK, 1967: The effect of caffeine on chromosome loss and nondisjunction in *Drosophila*. *Mutat. Res.* 4, 708 - 710.

- 68 MITTLER, S., J.E. MITTLER AND OWENS, 1967:
Loss of chromosomes and nondisjunction
induced by caffeine in *Drosophila*.
Nature 214, 424.
- 69 - , AND M.M. CALLAGHAN, 1969: Caffeine and
irradiation induced mutations in *Dro-*
sophila melanogaster. *Genetics* 61,
(Abstract).
- 70 MULLER, H.J., 1927: Artificial transmu-
tation of the gene. *Scienc*e 66, 84 - 87.
- 71 NÖTHEL, H., 1967: Der Einfluß von Röntgen-
strahlen auf Vitalitätsmerkmale von
Drosophila melanogaster. II. Untersuchungen
über die Fekundität. *Strahlentherapie* 134,
609 - 624.
- 72 - , 1970: Investigations on radiosensitive
and radioresistant populations of *Droso-*
phila melanogaster. I. Decreases radio-
sensitivity in stage-7 oocytes of the
irradiated population RÖI. *Mutat. Res.* 10,
463 - 474.
- 73 - , 1972: Investigations of radiosensitive
and radioresistant populations of *Droso-*
phila melanogaster. II. Restriction of the
decrease in radiosensitivity of the
irradiated population RÖI to stage-7
oocytes. *Mutat. Res.* 15, 277 - 286.
- 74 - , 1973: Investigations on radiosensitive
and radioresistant populations of *Droso-*
phila melanogaster. III. Persistence of
the lower radiosensitivity in stage-7
oocytes of RÖI females after treatment
with oxygen and nitrogen pre- and post-
irradiation. *Mutat. Res.* 19, 187 - 197.
- 75 - , 1974: Investigations on radiosensitive
and radioresistant populations of *Dro-*
sophila melanogaster. IV. The genetic
of the relative radioresistance in
stage-7 oocytes of irradiated population
RÖI. *Mutat. Res.* 23, 163 - 177.

- 76 NÖTHEL, H., 1974: Investigations on radiosensitive and radioresistant populations of *Drosophila melanogaster*. V. Relations between the relative radioresistance and some recombination properties in the irradiated population RÖI. Mutat. Res. 25, 325 - 336.
- 77 - , 1974: Investigations on radiosensitive and radioresistant populations of *Drosophila melanogaster*. VI. Selection for further increase in relative radioresistance of stage-7 oocytes of the irradiated population RÖI. Mutat. Res. 25, 135 - 139.
- 78 - , AND M. WEBER, 1976: Investigations on radiosensitivity and radioresistant populations of *Drosophila melanogaster*. VII. Radioresistance to the induction of sex-linked recessive lethals in stage-7 oocytes of RÖI₄. Mutat. Res. 36, 245 - 248.
- 79 - , 1976: Mechanisms of relative radioresistance in RÖI₄. 5th European *Drosophila* Research Conference, Lovain (Abstract).
- 80 NOVICK, A., 1956: Mutagens and anti-mutagens. Brookhaven Symp. Biol. 8, 201 - 214.
- 81 OBE, G., 1971: The action of ethyleneimines on the chromosomes of *Vicia faba*. Mutat. Res. 13, 421 - 424.
- 82 OEHLKERS, F., 1943: Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der Meiosis durch Einwirkung von Chemikalien. Zeitschr. Indukt. Abst. Vererbungslehre 81, 313 - 341.
- 83 OSTERTAG, W., E. DUISBURG AND M. STÜRMANN, 1965: The mutagenic activity of caffeine in man. Mutat. Res. 2, 293 - 296.

- 84 OSTERTAG, W. AND J. HAAKE, 1966: The mutagenicity in *Drosophila melanogaster* of caffeine and other compound which produce chromosome breakage in human cells in culture. *Z. Vererbungslehre* 98, 299 - 308.
- 85 PAINTER, R.B., 1970: Repair of DNA in mammalian cells. *Current Topics Radiat. Quart.* 7, 48 - 70.
- 86 PARKER, D.R., 1955: The origin of dominant lethals in irradiated oocytes of *Drosophila*. *Genetics* 40, 589 (Abstract).
- 87 - , AND A.E. HAMMOND, 1958: The production of translocations in *Drosophila* oocytes. *Genetics* 43, 92 - 100.
- 88 - , 1959: Dominant lethals mutation in irradiated oocytes. *Biol. Contrib. Univ. Texas Publ.* 5914, 113 - 127.
- 89 - , 1963: On the nature of sensitivity changes in *Drosophila* oocytes. In: F.H. SOBELS (ed.), *Repair from Genetic Radiation Damage and Differential Radiosensitivity in Germ Cells*. Pergamon Press, Oxford, pp. 11 - 30.
- 90 - , AND N. BUSBY, 1973: Observations concerning the effects of radiations on the segregation of chromosomes. *Mutat. Res.* 18, 33 - 46.
- 91 - , AND J.W. WILLIAMSON, 1976: Aberration induction and segregation in oocytes. In: M. ASHBURNER AND E. NOVITSKI (ed.), *The Genetics and Biology of Drosophila*. Academic Press, London, pp. 1252 - 1264.
- 92 PATERSON, M.C., K.J. ROOZEN AND R.B. SETLOW, 1973: Gamma-ray induced chain breaks and alkali-labile bonds in lampda-dv DNA of *Escherichia coli* minicells irradiated under aerobic and anoxic conditions. *Int. J. Radiat. Biol.* 23, 495 - 508.

- 93 RAPOPORT, I.A., 1946: Carbonil compound and the chemical mechanism of mutations. de l'Academie des Sciences de l'URSS 54, 65 - 67.
- 94 - , 1947: Derivatives of carbamic acid and mutations. Byulletin eksperimental, noi biologii meditsiny 23, 198 - 201.
- 95 - , 1947: Inheritance changes taking place under the influence of diethylsulphate and dimethylsulphate. Dokl. veses. Akad. sel. khoz. Nauk. 12, 12 - 15.
- 96 RINEHART, R.R., 1964: Influence of oxygen, helium and metabolic inhibition of X-ray induced dominant lethality in stage 7 and 14 oocytes of *Drosophila melanogaster*. Genetics 49. 855 - 863.
- 97 ROBERTS, J.J., J.E. STURROCK AND N. WARD, 1974: The enhancement by caffeine of alkylation induced cell death, mutations and chromosomal aberrations in Chinese hamster cells, as result of inhibition of post-replication DNA-repair. Mutat. Res. 26, 129 - 143.
- 98 RÜHRBORN, G. AND U.BUCKEL, 1976: Further investigations on frequency of chromosome aberrations in bone marrow cells of Chinese hamster after cyclophosphid or caffeine or cyclophosphid and caffeine treatment. Mutat. Res. 38, 119 - 120 (Abstract).
- 99 RUDOLPH, P., 1976: Differential production of numerical aberrations in RÖI₄ and +K. 5th European *Drosophila* Research Conference, Lovain (Abstract).
- 100 RUPP, W.D. AND P. HOWARD-FLANDERS, 1968: Discontinuities in the DNA synthesized in an excision-defective strain of *E. coli* following ultraviolet irradiation. J.Mol. Biol. 31, 291 - 304.

- 101 SANKARANARAYANAN, K., 1969: The effects of oxygen and nitrogen post-treatment on the mortality of *Drosophila* eggs irradiated as stage-7 oocytes. *Mutat. Res.* 7, 357 - 368.
- 102 - , 1969: The effects of oxygen and nitrogen post-treatment on the survival of irradiated stage-14 oocytes and a possible basis for sensitivity differences between stage-7 and stage-14 oocytes of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 7, 369 - 383.
- 103 - , 1974: The effect of radiation exposure-rate and exposure fractionation on the frequencies of recessive and dominant lethals in immature oocytes of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 25, 39 - 51.
- 104 SAUERBIER, W., 1964: Inhibition of host cell reactivation in phage T₁ by caffeine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 14, 340 - 346.
- 105 SETLOW, R.B. AND W.L.CARRIER, 1964: The disappearance of thymine dimers from DNA: an error correcting mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 51, 226 - 231.
- 106 - , - , 1968: The excision of pyrimidine dimers in vivo and in vitro. In: W.J. PEACOCK AND R.D. BROCK (ed.), *Replication and Recombination of Genetic Material*. Aust. Acad. Sci., Canberra. pp. 134 - 141.
- 107 - , AND J.K. SETLOW, 1972: Effects of radiation on polynucleotides. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 1, 293 - 346.
- 108 SHANKEL, D.M., 1962: Mutational synergism of ultraviolet-light and caffeine in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 84, 410 - 415.

- 109 SIDEROPOULOS, A.S., J.R. LUMB AND D.M. SHANKEL, 1968: The influence of analogs of xanthene on the mutagenic effect of ultraviolet-light. *Mol. Gen. Genet.* 102, 102 - 107.
- 110 SOBELS, F.H., 1963: Repair and differential radiosensitivity in developing germ cells of *Drosophila* males. In: F.H.SOBELS (ed.), *Repair from Genetic Radiation Damage*. Pergamon Press, Oxford, pp. 179 - 197.
- 111 - , 1966: Processes underlying repair and radiosensitivity in spermatozoa and spermatids of *Drosophila*. In: *Genetic Aspects of Radiosensitivity. Mechanisms of Repair*. Int. Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 49 - 65.
- 112 - , 1972: A dose-fractionation study to determine how long breaks induced in various stages of spermatogenesis of *Drosophila* stay open. *Rev. suisse Zool.* 79, 143 - 152.
- 113 - , AND A.M. CLARK, 1973: The induction of autosomal non-disjunction by X-rays in stage-7 oocytes of *Drosophila melanogaster*. *Int. J. Rad. Biol.* 23, 195 - 196.
- 114 - , 1974: The persistence of chromosome breaks in different stages of spermatogenesis of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 23, 361 - 368.
- 115 SWIETLIŃSKA, Z. AND J. ZUK, 1974: Effect of caffeine on chromosome damage induced by chemical mutagen and ionizing radiation in *Vicia faba* and *Secale cereale*. *Mutat. Res.* 26, 89 - 97.

- 116 TIMOFEEFF-RESOVSKY, N.W. UND ZIMMER, 1947:
Biophysik Band I. Das Treffer-Prinzip
in der Biologie. Leipzig.
- 117 TOMSON, J., 1972: Effect of theobromine,
theophyllin and caffeine on mitosis of
man lymphocytes. *Mutat. Res.* 15, 197 - 201.
- 118 TRAUT, H., 1966: Repair of genetic radiation
damage. A possible cause of differential
radiosensitivity in *Drosophila melanogaster*.
In: *Genetical Aspects of Radiosensitivity.*
Mechanisms of Repair. Int. Atomic Energy
Agency, Vienna, pp. 67 - 78.
- 119 - , 1964: The dose-dependence of X-Chromosome
loss and non-disjunction by X-rays in
oocytes of *Drosophila melanogaster*.
Mutat. Res. 1, 157 - 162.
- 120 - , 1967: Dose effect relationship of auto-
somal translocations induced by X-rays in
mature oocytes of *Drosophila melanogaster*.
Int. J. Radiat. Biol. 121, 583 - 586.
- 121 - , 1970: Nondisjunction induced by X-rays
in oocytes of *Drosophila melanogaster*. *Mutat.*
Res. 10, 125 - 132.
- 122 - , AND P. SCHMIDT, 1968: Repair of dominant
lethals damage induced by X-rays in immature
oocytes of *Drosophila melanogaster*. *Int.*
J. Radiat. Biol. 13, 405 - 415.
- 123 WITKIN, E.M., 1958: Post-irradiation metabo-
lism and the timing of ultraviolet-induced
mutation in bacteria. 10th Int. Cong. of
Genetic, Montreal, pp. 280 - 299 (Abstract).
- 124 - , AND E. L. FARQUHARSON, 1969: Enhancement
and diminution of ultraviolet-light
initiated mutagenesis by post-treatment
with caffeine in *Escherichia coli*. In:
G.E.W. WOLSTENHOLME AND M.O. CONNER (ed.),
Mutation as Cellular Process. Ciba Found.
Symp., pp. 36 - 49.

- 125 WÜGLER, F.E., P. MAIER AND M. KÄLIN, 1972: Maternal effects of sex-chromosome loss in X-rayed mature sperms of *Drosophila melanogaster*. Arch. Genetik 45, 53 - 59.
- 126 - , K. BÜRKI AND R. BÜCHI, 1972: Differential maternal effects of stored and non-stored oocytes on the rate of recoverable sex-chromosome loss in mature sperm. 3^{ed} European *Drosophila* Research Conference, Milan (Abstract).
- 127 - , AND P. MAIER, 1972: Genetic control of mutation induction in *Drosophila melanogaster*. I. Sex-chromosome loss in X-rayed mature sperm. Mutat. Res. 15, 41 - 53.
- 128 YAMAMOTO, K. AND H. YAMAGUCHI, 1969: Inhibition of the repair of gamma-ray-induced chromosome breaks in barley. Mutat. Res. 8, 428 - 430.
- 129 YANDERS, A.F. AND R.K. SEATON, 1962: The lack of mutagenicity of caffeine in *Drosophila*. Am Naturalist 96, 277 - 280.
- 130 ZETTLE, T.E. AND M. RINGO-MURNIK, 1973: Effects of caffeine on chromosomal loss and non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. Genetika 44, 146 - 153.
- 131 ZIMMERING, S. AND C. OSGOOD, 1975: Preliminary evidence of caffeine concentration on modification of maternal repair of chromosome breakage induced by X-rays in the paternal genome of *Drosophila*. Mutat. Res. 30, 289 - 292.

VII. Tabellen

Tabelle I - (a)

Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 7 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes *K mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte dominante Letalfaktoren
I	0	3843	92,69		2691	80,23	
	2,890	6077	7,65	91,75	2485	4,18	94,79
	3,600	1244	2,66	97,13	559	2,15	97,32
II	0	1121	90,63		1338	89,46	
	0,720	1086	50,92	43,82	488	52,08	41,82
	1,440	1140	31,05	65,74	1127	31,41	64,89
	2,170	1015	18,82	78,23	1263	11,56	87,08
	2,890	840	7,02	92,25	882	7,37	91,76
III	0	1551	98,08		1413	95,97	
	0,720	893	48,71	50,34	351	33,54	65,05
	1,440	880	22,39	77,17	635	36,85	61,60
	2,170	732	9,29	90,53	671	23,40	75,62

a, % induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Imagines nach Bestrahlung} / \text{Prozent Imagines bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle I - (b)

Statistik zu Tab. I - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Ceraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse. Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2	FG ^a	Linearität χ^2	FG
II	Ohne Coffein	$Z^b = 4,346 + 0,707x^c$	564,521	1	4,181	2
	Mit Coffein	$Z = 4,265 + 0,792x$	518,674	1	18,709	2
III	Ohne Coffein	$Z = 4,451 + 0,848x$	486,062	1	6,067	2
	Mit Coffein	$Z = 4,472 + 0,478x$	115,671	1	48,083	2

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen		Regressions- koeffizient χ^2	FG	Experimental- Punkte χ^2	FG
Expt. II : Ohne C	vs. Mit C	3,469	1	3,635	1
Expt. III : Ohne C	vs. Mit C	39,625	1	41,364	1
Ohne C : Expt. II vs. Expt. III		8,431	1	81,144	1
Mit C : Expt. II vs. Expt. III		30,910	1	0,977	1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kR

Tabelle I - (c)

Toxizität des Coffein bei +K in den Expt. I - III von Tab. I - (a)

Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlungen
	Anzahl Weibchen N	Tote untersuchter Weibchen in % von N	Anzahl untersuchter Weibchen N	Tote untersuchter Weibchen in % von N	
I	1600	11,56	4300	54,84	χ^2_1 89,22 $< 10^{-10}$ 5,15 $\approx 0,02$ 27,05 $< 10^{-10}$
II	700	6,14	950	9,05	
III	700	5,43	950	13,05	
I - III	3000	8,87	6300	41,42	1006,63 $< 10^{-10}$
Homogeni- tätstest	χ^2_2 P	15,57 $\approx 0,0001$	χ^2_2 P	7796,69 $< 10^{-10}$	

Tabelle II - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖI₄₀ mit verschiedenen Dosen

Expt. Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
	Anzahl untersuchter Eier	N	Imagines in % von dominante Letalfaktoren ^a	Anzahl untersuchter Eier	N	Imagines in % von dominante Letalfaktoren
I	0	3049	65,76	2739	70,83	
	4	2966	24,17	3897	16,58	76,59
	6	9726	20,34	12141	5,36	92,43
	8	4113	3,01	5957	3,79	94,65
II	0	961	33,19	705	37,87	
	4	2136	19,67	1617	8,53	77,48
	6	3578	10,76	2526	4,22	88,86
	8	5279	5,36	4638	2,07	94,53
III	0	504	83,73	507	80,28	
	4	1816	14,65	1576	9,52	88,14
	6	3552	12,56	2782	7,30	90,91
	8	5339	8,84	4056	4,81	94,01

a, % induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Imagines nach Bestrahlung} / \text{Prozent Imagines bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle II - (b)

Statistik zu Tab. II - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse. Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (I, II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse.

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2	FG ^a	Linearität χ^2	FG
I	Ohne Coffein	$Z = 3,342 + 0,237x^C$	1165,819	1	390,960	1
	Mit Coffein	$Z = 4,861 + 0,237x$	783,219	1	100,008	1
II	Ohne Coffein	$Z = 3,598 + 0,302x$	1365,656	1	8,090	1
	Mit Coffein	$Z = 4,938 + 0,311x$	334,898	1	1,062	1
III	Ohne Coffein	$Z = 5,572 + 0,083x$	69,114	1	2,881	1
	Mit Coffein	$Z = 5,787 + 0,095x$	56,369	1	0,636	1

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen		Regressions- koeffizient χ^2	FG	Experimentale Punkte χ^2	FG
Expt. I	: Ohne C	1641,264	1	207,101	1
Expt. II	: Ohne C vs. Mit C	740,631	1	414,472	1
Expt. III	: Ohne C vs. Mit C	142,459	1	9,015	1
Ohne C	: Expt. I vs. II	329,865	1	813,627	1
Mit C	: Expt. I vs. III	89,265	1	18,401	1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kr

Tabelle II - (c)

Toxizität des Coffein bei RÖI₄₀ in den Expt. I - III von Tab. II - (a)

Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlungen	
	Anzahl unter-suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	Anzahl unter-suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	χ^2_1	P
I	1250	4,00	2875	20,37	185,90	$< 10^{-10}$
II	600	1,33	700	13,71	68,98	$< 10^{-10}$
III	560	2,14	750	16,67	49,31	$< 10^{-10}$
I - III	2410	2,90	4325	18,89	349,20	$< 10^{-10}$
Homogeni-tätstest	χ^2_2 P	10,29 $\approx 0,01$	χ^2_2 P	19,99 $\approx 0,0001$		

Tabelle III

Prozent induzierte dominante Letalfaktoren nach Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Anzahl Eier	N	Imagines	in % von N	% induzierte dominante ^{a'} Letalfaktoren
I	0	1609			97,95	
	2	3372			72,12	26,37
	4	5522			31,87	67,46
	6	6297			10,22	89,57
	8	6745			2,21	97,74
II	0	1438			95,90	
	3	2221			41,20	57,04
	6	4300			9,70	89,89
		4416			1,15	98,80
	9					
I - II	0	3074			96,98	
	2	3372			72,12	25,63
	3	2221			41,20	57,52
	4	5522			31,87	67,14
	6	10597			10,00	89,69
	8	6745			2,03	97,91
		4416			1,15	98,81
	9					

a', Prozent induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Imagines nach Bestrahlung/Prozent Imagines bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle III (Fortsetzung)

<u>PROBITANALYSE</u>		<u>KOVARIANZANALYSE</u>				
Expt.	Regressionsgleichung	Regression χ^2	Linearität χ^2	Regressions- koeffizient χ^2	Experimental- Punkte χ^2	FG
I	$Z^b = 3,577 + 0,447x^c$	5446,581	52,017	75,590	23,761	1
II	$Z = 4,132 + 0,353x$	1543,145	2,145			
I - II	$Z = 3,999 + 0,374x$	3571,607	52,014			

a" FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in KR

Tabelle III - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte dominante Letalfaktoren
I	0	717	50,07		648	53,86	
	2	1864	37,77	24,57	1278	12,83	76,18
	4	2205	7,35	85,32	2388	3,06	94,32
	6	4467	2,93	94,15	3258	1,26	97,66
II	0	745	32,84		1013	70,78	
	3	1944	13,73	57,73	1495	5,22	92,63
	5	1914	1,93	94,06	2183	1,10	98,45
	7	2527	0,16	99,51	2944	0,07	99,90
III	0	1016	93,19		980	90,10	
	2	2439	56,61	39,25	2614	30,45	66,20
	3	2647	31,34	66,37	2666	22,21	75,35
	4	2376	14,14	84,83	2415	14,20	84,24
	5	2339	12,10	87,02	2624	10,06	88,83
	6	2543	4,88	94,76	3378	5,83	93,53
	7	2083	3,02	96,76	2807	1,14	98,73

a, % induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Imagines nach Bestrahlung} / \text{Prozent Imagines bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle III - (b)

Statistik zu Tab. III - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse. Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (I, II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein	$Z^b = 3,385 + 0,565x^c$	2429,506	1
	Mit Coffein	$Z = 5,119 + 0,330x$	418,306	1
II	Ohne Coffein	$Z = 3,283 + 0,642x$	903,316	1
	Mit Coffein	$Z = 5,290 + 0,383x$	152,267	1
III	Ohne Coffein	$Z = 4,038 + 0,438x$	2340,930	1
	Mit Coffein	$Z = 4,780 + 0,304x$	1436,097	1
				143,650
				39,752

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kr

Tabelle III - (b) (Fortsetzung)

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen			Regressions- koeffizient χ^2		Experimental- punkte χ^2		FG
Expt. I	: Ohne C	vs. Mit C	141,509	1	806,081	1	
Expt. II	: Ohne C	vs. Mit C	47,398	1	508,903	1	
Expt. III	: Ohne C	vs. Mit C	123,464	1	172,069	1	
Ohne C	: Expt. I vs. II	vs. III	122,925	1	69,906	1	
Mit C	: Expt. I vs. II	vs. III	7,251	1	577,538	1	
Zuckerwasser	vs. Standard-Medium	(Tab. III)	19,808	1	151,395	1	

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle III - (c)

Toxizität des Coffein bei RÖ; +K; RÖ in den Expt. I - III von Tab. III - (a)
 Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von
 Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlung	
	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	χ^2 χ^2_1	P
I	600	6,33	1175	42,13	243,90	$< 10^{-10}$
II	560	13,69	1475	50,37	259,70	$< 10^{-10}$
III	1000	2,00	1275	2,20	0,22	$\approx 0,66$
I - III	2250	6,53	3925	32,25	578,60	$< 10^{-10}$
Homogeni- tätstest	χ^2 χ^2_2 P	104,73 $< 10^{-10}$	χ^2 χ^2_2 P	802,51 $< 10^{-10}$		

Tabelle IV - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl unter- suchter Eier	Images in %	induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier	Images in %	induzierte dominante Letalfaktoren
I	0	1048	93,13		557	79,72	
	3	1317	8,66	90,70	1126	1,24	98,44
	5	3932	0,20	99,79	1510	0,26	99,67
	7	2768	0,00	100,00	3960	0,00	100,00
II	0	792	36,74		376	18,88	
	4	2455	1,22	96,68	1373	0,51	97,30
	6	3645	0,47	98,72	1214	0,25	98,68
	8	3156	0,22	99,40	4422	0,20	99,89
III	0	1172	64,51		919	53,76	
	2	1285	37,20	42,33	2512	4,78	91,11
	3	1745	6,42	90,05	2139	2,20	95,91
	4	1797	6,12	90,51	3718	1,40	97,40
	5	2100	0,41	99,36	2542	0,83	98,46

a, Prozent induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Images nach Bestrahlung} / \text{Prozent Images bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle IV - (b)

Fortsetzung zu Tab. IV - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse. Parallelen zwischen den Einzelexperimenten (I, II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

PROBITANALYSE					
Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression ^a χ^2 FG	Linearität χ^2 FG	
I	Ohne Coffein	$Z^b = 4,060 + 0,754x^c$	166,845 1	0,365 1	
	Mit Coffein	$Z = 6,133 + 0,360x$	24,535 1	0,826 1	
II	Ohne Coffein	$Z = 6,148 + 0,174x$	62,496 1	0,696 1	
	Mit Coffein	$Z = 5,891 + 0,248x$	46,590 1	4,957 1	
III	Ohne Coffein	$Z = 3,387 + 0,798x$	1164,783 1	217,791 2	
	Mit Coffein	$Z = 5,780 + 0,295x$	195,617 1	36,150 2	

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in KR

Tabelle IV - (b) (Fortsetzung)

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen			Regressions- koeffizient χ^2	FG ^a	Experimenta- Punkte χ^2	FG
Expt. I	: Ohne C	vs. Mit C	17,932	1	41,344	1
Expt. II	: Ohne C	vs. Mit C	3,032	1	1,419	1
Expt. III	: Ohne C	vs. Mit C	257,467	1	768,311	1
Ohne C	: Expt. I vs. II	vs. III	398,365	1	355,510	1
Mit C	: Expt. I vs. II	vs. III	2,228	1	48,308	1

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle IV - (c)

Toxizität des Coffein bei RÖ; +K; +K in den Expt. I - III von Tab. IV - (a)
 Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von
 Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlungen
	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	
I	700	6,57	1700	24,35	χ^2_1 P 102,34 < 10^{-10} 434,83 < 10^{-10} 26,58 < 10^{-6}
II	700	10,00	1625	60,18	
III	500	2,80	1475	9,97	
I - III	1900	6,84	4800	32,06	646,63 < 10^{-10}
Homogeni- tätstest	χ^2_2	7,46	χ^2_2	1097,49	
	P	~ 0,01	P	< 10^{-10}	

Tabelle V

Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes C(1)DX, Y $\frac{f}{B^S}$ Y $\frac{+}{Y}$; R $\bar{R}$; R $\bar{O}$; pol mit 3000 R

Expt. Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
	Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier N	Imagines in % von N	% induzierte dominante Letalfaktoren
0	4959	23,31		6665	24,01	
3	5090	3,24	86,10	10531	4,00	83,34

a, Prozent induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Imagines nach Bestrahlung} / \text{Prozent Imagines bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle V (Fortsetzung)

Toxizität des Coffein bei C(1)DX, $y f/B^S y^+$; RÖ; RÖ; pol
 Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von
 Zuckerwasser (5 %) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlung
	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	Anzahl unter- suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	
	400	4,00	1200	33,00	χ^2_1 p
					130,45 < 10^{-10}

Tabelle VI - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +S mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl unter- suchter Eier	Images in % von	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier	Images in % von	% induzierte dominante Letalfaktoren
I	0						
	0,720	2239	95,71		1625	95,38	
	1,440	2909	77,52	19,01	3573	67,14	29,61
	2,170	3039	63,84	33,30	3299	27,25	71,43
	2,890	2808	26,57	72,24	2917	13,82	85,51
	3,600	2944	11,65	87,83	3535	5,99	93,72
II	0						
	0,720	2552	5,09	94,68	3184	2,07	97,83
	1,440	1349	98,00		765	93,20	
	2,170	3414	57,12	41,71	2323	31,21	66,51
	2,890	2710	33,17	66,15	3114	8,35	91,04
	3,600	2686	19,81	79,79	2615	1,57	98,32
		2343	5,51	94,38	1818	0,50	99,46
		2520	1,55	98,42	1162	0,00	100,00

a, Prozent induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Images nach Bestrahlung} / \text{Prozent Images bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle VI - (b)

Statistik zu Tab. VI - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse. Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (I, II) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression ^a χ^2 FG	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein	$Z^b = 3,376 + 0,945x^c$	4661,411 1	56,482 3
	Mit Coffein	$Z = 4,003 + 0,903x$	3738,671 1	254,671 3
II	Ohne Coffein	$Z = 4,201 + 0,801x$	2678,600 1	25,400 3
	Mit Coffein	$Z = 4,663 + 0,118x$	1155,013 1	20,750 3

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in KR

Tabelle VI - (b) (Fortsetzung)

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen			Regressions- koeffizient χ^2		Experimental- Punkte χ^2		FG
				FG ^a			
Expt. I	: Ohne C	vs. Mit C	67,327	1	930,109	1	
Expt. II	: Ohne C	vs. Mit C	75,776	1	1353,967	1	
Ohne C	: Expt. I	vs. II	111,292	1	990,831	1	
Mit C	: Expt. I	vs. II	35,675	1	1924,551	1	

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle VI - (c)

Toxizität des Coffein bei +S in den Expt. I - II von Tab. VI (a)

Absterberate in Prozent der untersuchten Weibchen während der Verfütterung (2 Tage) von Zuckerwasser (5 %ig) ohne und mit Coffein (0,2 %ig)

Expt.	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Statistischer Vergleich der unterschiedlichen Vorbehandlungen	
	Anzahl unter-suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	Anzahl unter-suchter Weibchen N	Tote Weibchen in % von N	χ^2_1	p
I	700	2,14	800	7,38	22,94	$< 10^{-5}$
II	675	1,33	800	13,50	75,50	$< 10^{-10}$
I - II	1375	1,75	1600	10,44	94,45	$< 10^{-10}$
Homogenitätstest	χ^2_2 p	0,87 ~ 0,72	χ^2_2 p	16,83 ~ 0,0001		

Tabelle VII - (a)

Zusammenfassung der Daten aus den Einzelexperimenten (s. Tab. I, II und VI) für die untersuchten Stämme												
+K												
+S												
Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen												
RÖI ₄₀												
+S												
Stamm	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)							
		Anzahl unter- suchter Eier	Imagines in % von N	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier	Imagines in % von N	% induzierte dominante Letalfaktoren					
+K	0	6515	93,77		5442	86,59						
	0,720	1971	49,92	46,76	839	55,66	35,72					
	1,440	2020	27,28	70,91	1762	33,37	61,46					
	2,170	1747	14,83	84,18	1934	15,67	81,90					
	2,890	6742	5,73	93,89	3887	5,28	93,90					
	3,600	1244	2,66	97,16	559	2,15	97,52					
RÖI ₄₀	0	4514	60,83		3951	66,16						
	4,000	6918	20,28	66,66	7090	13,17	80,09					
	6,000	16856	6,66	72,61	17485	5,50	91,69					
		14731	5,97	90,19	14651	3,53	94,66					
+S	0	3588	96,57		2390	94,69						
	0,720	6318	67,79	29,80	5896	52,99	44,04					
	1,440	5749	49,38	48,87	6413	18,07	80,92					
	2,170	5494	23,26	75,91	5532	8,03	91,52					
	2,890	5287	8,93	90,75	4350	3,70	96,09					
	3,600	5072	3,33	96,55	4346	1,52	98,39					

Tabelle VII - (a) (Fortsetzung)

Zusammenfassung der Daten aus den Einzelexperimenten (s. Tab. III und IV) für die untersuchten Stämme RÖ; +K; RÖ RÖ; +K; +K
Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von dominanten Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen

Stamm	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl unter- suchter Eier	Images in % von N	% induzierte ^a dominante Letalfaktoren	Anzahl unter- suchter Eier	Images in % von N	% induzierte dominante Letalfaktoren
RÖ; +K; RÖ	0	2523	63,85		2641	73,80	
	2,000	4303	48,52	24,01	3829	24,67	66,57
	3,000	4618	23,94	62,51	4161	16,10	78,18
	4,000	4581	10,87	82,98	4803	8,66	88,72
	5,000	4253	7,52	88,22	4807	5,99	91,88
	6,000	7010	3,64	94,30	6636	3,59	95,14
	7,000	4610	1,45	97,73	5751	0,59	99,20
RÖ; +K; +K	0	3012	67,16		1872	54,76	
	2,000	1285	37,20	44,61	2512	4,78	91,27
	3,000	3062	7,38	89,01	3265	1,87	96,59
	4,000	4252	3,29	95,10	5091	1,52	97,22
	5,000	6032	0,28	99,58	4052	0,62	98,87
	6,000	3654	0,47	99,30	1214	0,25	99,54
	7,000	2768	0,00	100,00	3960	0,00	100,00
	8,000	3158	0,22	99,67	4422	0,02	99,96

a, Prozent induzierte dominante Letalfaktoren = $100 - 100 \times \text{Prozent Images nach Bestrahlung} / \text{Prozent Images bei 0 kR}$ (= Umformung der Formel von S. 22).

Tabelle VII - (b)

Statistik zu Tab. VII - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse

PROBITANALYSE

Stamm	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression		Linearität	
			χ^2	FG ^a	χ^2	FG
+K	Ohne Coffein	$z^b = 4,445 + 0,720x^c$	2382,995	1	10,701	3
	Mit Coffein	$z = 4,036 + 0,864x$	1646,951	1	3,021	3
RöI 40	Ohne Coffein	$z = 4,632 + 0,209x$	1744,219	1	33,442	1
	Mit Coffein	$z = 5,154 + 0,190x$	885,076	1	84,724	1
+S	Ohne Coffein	$z = 3,728 + 0,885x$	3480,089	1	24,481	2
	Mit Coffein	$z = 5,028 + 0,601x$	1025,654	1	4,890	2
Rö; +K; +K	Ohne Coffein	$z = 4,311 + 0,619x$	440,382	1	33,312	1
	Mit Coffein	$z = 5,614 + 0,377x$	291,788	1	12,788	2
Rö; +K; Rö	Ohne Coffein	$z = 4,063 + 0,420x$	2632,605	1	0,971	2
	Mit Coffein	$z = 4,641 + 0,384x$	2633,836	1	8,369	4
Gemeinsame Dosis-Effekt-Beziehung (für die Stämme +K, RöI 40, Rö; +K; +K und Rö; +K; Rö)						
		$z = 4,517 + 0,213x$	17387,254	1	661,951	31

a, FG, Freiheitsgrad

b, z, Häufigkeit induzierter dominanter Letalfaktoren in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kR

Tabelle VII - (b), (Fortsetzung)

Statistik zu Tab. VII - (a)

Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) und zwischen den Stämmen mittels Kovarianzanalyse

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen				Regressions- koeffizient	Experimentals- Punkte
				χ^2 FG	χ^2 FG
+K	Ohne C	vs.	Mit C	30,368	1
RÖI ₄₀	Ohne C	vs.	Mit C	57,336	1
+S	Ohne C	vs.	Mit C	314,598	1
RÖ; +K; +K	Ohne C	vs.	Mit C	43,197	1
RÖ; +K; RÖ	Ohne C	vs.	Mit C	5,760	1
Ohne C	vs.	RÖI ₄₀		1052,841	1
+K	vs.	RÖ; +K; RÖ		310,299	1
+K	vs.	RÖ; +K; +K		9,337	1
+K	vs.	+S		60,568	1
+S	vs.	RÖ; +K; +K		64,445	1
RÖI ₄₀	vs.	RÖ; +K; RÖ		482,368	1
RÖI ₄₀	vs.	RÖ; +K; +K		187,490	1
RÖ; +K; RÖ	vs.	RÖ; +K; +K		43,004	1
Mit C	vs.	RÖI ₄₀		919,402	1
+K	vs.	RÖ; +K; +K		251,766	1
+K	vs.	RÖ; +K; RÖ		452,644	1
+K	vs.	+S		86,027	1
+S	vs.	RÖ; +K; +K		59,465	1
RÖI ₄₀	vs.	RÖ; +K; RÖ		388,477	1
RÖI ₄₀	vs.	RÖ; +K; +K		66,323	1
RÖ; +K; RÖ	vs.	RÖ; +K; +K		0,082	1
				1721,133	1
				1956,724	1
				204,770	1
				478,123	1
				91,747	1
				1006,778	1
				2141,954	1
				1412,862	1
				293,647	1
				124,696	1
				373,123	1
				492,353	1
				1540,142	1
				459,556	1
				1340,181	1
				1508,578	1

Tabelle VIII - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +K mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kr	Zuckerwasser (5 %ig)			Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)		
		Anzahl F, Weibchen + XO Männchen	N	XO Männchen in % von N	Anzahl F, Weibchen + XO Männchen	N	XO Männchen in % von N
I	O	2309		0,00	2567		0,03
	0,720	830		1,33	534		1,50
	1,440	603		1,82	278		3,24
	2,170	1222		3,03	480		6,13
	2,890	272		8,82	205		7,32
II	O	491		0,00	567		0,00
	0,720	730		0,68	468		0,64
	1,440	252		1,98	129		0,78
	2,170	178		2,81	179		1,12
	2,890	107		4,67	72		4,17
	3,600	34		2,94	38		7,89
III	O	738		0,00	658		0,00
	0,720	934		1,18	580		0,17
	1,440	199		3,02	108		1,85
	2,170	133		4,42	145		4,38
	2,890	40		2,50	82		2,44
	3,600	11		0,00	21		0,00

Tabelle VIII - (b)

Statistik zu Tab. VIII - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch
die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FGa	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z^b = 2,400 + 0,375x^c$ $Z = 2,612 + 0,309x$	26,465 1 14,502 1	4,973 2 1,155 2
II	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,405 + 0,302x$ $Z = 2,149 + 0,364x$	10,157 1 9,371 1	1,388 3 1,270 3
III	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,568 + 0,295x$ $Z = 2,087 + 0,447x$	5,844 1 13,740 1	1,377 2 3,542 2

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kr

Tabelle VIII - (b) (Fortsetzung)

Statistik zu Tab. VIII - (a)

Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (I, II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen

			Regressions- koeffizient		Experiment- Punkte	
			χ^2	FG	χ^2	FG
Expt. I	: Ohne C	vs. Mit C	0,366	1	1,291	1
Expt. II	: Ohne C	vs. Mit C	0,167	1	0,572	1
Expt. III	: Ohne C	vs. Mit C	0,782	1	3,528	1
Ohne C	: Expt. I	vs. II	0,528	1	2,258	1
Mit C	: Expt. I	vs. II	0,910	1	10,282	1

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle IX - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-chromosomen-Vorlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖI 40 mit verschiedenen Dosen

Expt. Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %lg)		Zuckerwasser + Coffein (0,2 %lg)	
	Anzahl F, Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F, Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
I	0	0,10	2053	0,29
	4	3,99	337	1,78
	6	7,04	2081	6,01
	8	10,77	133	11,28
II	0	0,00	115	0,00
	4	1,87	59	6,78
	6	6,29	44	4,55
	8	6,76	49	10,20
III	0	0,00	138	0,00
	4	5,08	74	1,35
	6	1,89	99	4,04
	8	7,91	113	6,19

Tabelle IX - (b)

Statistik zu Tab. IX - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z^b = 2,731 + 0,133x^c$ $Z = 2,137 + 0,216x$	6,002 1 16,050 1	0,034 1 0,790 1
II	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,537 + 0,132x$ $Z = 3,202 + 0,057x$	1,199 1 0,279 1	1,740 1 0,728 1
III	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,712 + 0,100x$ $Z = 2,236 + 0,159x$	2,342 1 2,973 1	7,373 1 0,128 1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in μR

Tabelle IX - (b), (Fortsetzung)

Statistik zu Tab. IX - (a)

Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (I, II, III) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse.

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen			Regressions- koeffizient χ^2	FG ^a	Experiment- punkte χ^2	FG
Expt. I	: Ohne C	vs. Mit C	1,194	1	3,119	1
Expt. II	: Ohne C	vs. Mit C	0,430	1	1,281	1
Expt. III	: Ohne C	vs. Mit C	0,270	1	1,127	1
Ohne C	: Expt. I	vs. II	0,168	1	7,465	1
Mit C	: Expt. I	vs. II	2,199	1	4,009	1

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle X

Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K: RÖ mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
I	0	710	0,00
	2	1178	1,61
	4	842	8,67
	6	317	19,24
	8	71	15,49
II	0	642	0,16
	3	409	2,93
	6	223	14,35
	9	35	28,57
III	0	1840	0,00
	2	1728	1,85
	4	2530	5,18
	6	704	8,52
	8	672	10,57
I - III	0	3192	0,03
	2	2906	1,75
	3	409	2,93
	4	3372	6,05
	6	1244	12,36
	8	743	11,04
	9	35	28,57

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)		Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)	
		Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
I	0	168	0,00	136	0,00
	2	317	1,26	53	1,89
	4	13	23,08	8	12,50
	6	69	13,04	17	5,88
II	0	96	0,00	304	0,00
	3	103	1,94	39	5,13
	5	91	13,19	31	6,45
	7	3	0,00	1	100,00
III	0	433	0,00	386	0,00
	2	599	1,00	350	0,57
	3	367	1,63	271	1,85
	4	125	3,20	125	3,20
	5	141	3,59	163	6,13
	6	67	11,94	115	6,96
	7	35	17,14	23	8,70

Tabelle X - (b)

Statistik zu Tab. X und X - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

PROBITANALYSE

Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z^b = 2,266 + 0,293x^c$ $Z = 2,612 + 0,208x$	21,551 1 0,926 1	1,431 1 0,806 1
III	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,077 + 0,273x$ $Z = 2,148 + 0,241x$	35,661 1 17,802 1	1,692 4 1,426 4
I		$Z = 2,539 + 0,249x$	105,235 1	16,810 2
II		$Z = 2,441 + 0,239x$	36,422 1	1,059 1
III		$Z = 2,778 + 0,134x$	103,456 1	6,850 2
I - III		$Z = 2,481 + 0,234x$	172,904 1	3,791 2

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in KR

Tabelle X - (b), (Fortsetzung)

Statistik zu Tab. X und X - (a)

Vergleiche zwischen den Einzelexperimenten (s. Tab. X und X - (a)) und zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) sowie den Standard-Medien mittels Kovarianzanalyse.

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen

			Regressions- koeffizient		Experimentall- Punkte	
			χ^2	FG	χ^2	FG
Expt. I	:	Ohne C	0,143	1	0,046	1
Expt. III	:	Ohne C	0,180	1	0,274	1
Ohne C	:	Expt. I	0,068	1	3,305	1
Mit C	:	Expt. I	0,051	1	1,125	1
Tab. X	:	Expt. I	21,266	1	32,633	1
Zuckerwasser	vs.	Standard Medium	0,703	1	15,391	1

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle XI - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes +S mit verschiedenen Dosen

Expt.	Dosis in kR	Zuckerwasser (5 %ig)		Zuckerwasser + Coffein (0,2 %ig)	
		Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
I	0	920	0,00	664	0,00
	0,720	1248	1,52	1117	1,34
	1,440	902	2,11	420	3,57
	2,170	363	5,79	205	5,37
	2,890	163	5,52	71	8,45
	3,600	63	11,11	37	2,70
II	0	571	0,00	334	0,00
	0,720	858	1,17	317	7,87
	1,440	404	2,48	127	0,00
	2,170	261	4,21	18	11
	2,890	64	12,50	4	25
	3,600	24	4,2	0	0,00

Tabelle XI - (b)

Statistik zu Tab. XI - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) mittels Kovarianzanalyse

PROBITANALYSE				
Expt.	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG	Linearität χ^2 FG
I	Ohne Coffein	$Z^b = 2,573 + 0,332x^c$	30,387 1	3,053 3
	Mit Coffein	$Z = 2,621 + 0,328x$	16,272 1	4,579 3
II	Ohne Coffein Mit Coffein (Die Daten sind klein)	$Z = 2,481 + 0,393$	19,738 1	2,152 3

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen				Regressions- koeffizient χ^2 FG	Experimental- Punkte χ^2 FG
Expt. I	Ohne C	vs.	Mit C	0,002 1	0,277 1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kR

Tabelle XII - (a)

Zusammenfassung der Daten aus den Einzelexperimenten (s. Tab. VIII, IX und XI) für die untersuchten Stämme +K RÖI₄₀ +S

Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen.

Stamm	Dosis in kR	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Zusammenfassung	
		Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
+K	0	3618	0,00	3792	0,03	6610	0,02
	0,720	2492	1,08	1582	0,76	4076	0,96
	1,440	1054	2,09	515	2,33	1569	2,17
	2,170	1513	3,11	813	4,80	2326	3,70
	2,890	419	7,16	359	5,57	778	6,43
	3,600	45	2,22	59	5,08	104	3,85
+S	0	1491	0,00	998	0,00	2489	0,00
	0,720	2106	1,38	1434	1,74	3540	1,53
	1,440	1305	2,22	547	2,74	1852	2,38
	2,170	624	5,13	223	5,83	847	5,31
	2,890	227	7,49	75	9,33	302	7,95
	3,600	87	9,27	37	2,70	124	7,26
RÖI ₄₀	0	2277	0,09	2351	0,26	4628	0,13
	4,000	681	3,52	470	2,34	1151	3,04
	6,000	3214	6,66	2224	5,89	5438	6,34
	8,000	466	7,94	295	9,15	761	8,41

Tabelle XII - (a), (Fortsetzung)

Zusammenfassung der Daten aus den Einzelexperimenten (s. Tab. X) für die untersuchten Stämme
RÖ; +K; RÖ
RÖ; +K; +K

Der Einfluß von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von X-Chromosomen-Verlust durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten mit verschiedenen Dosen.

Stamm	Dosis in kR	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Zusammenfassung	
		Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N	Anzahl F ₁ Weibchen + XO Männchen N	XO Männchen in % von N
RÖ; +K RÖ	0	697	0,00	826	0,00	1523	0,00
	2,000	916	1,09	403	0,74	1319	0,99
	3,000	470	1,70	310	2,26	780	1,92
	4,000	138	5,07	133	3,76	271	4,43
	5,000	232	7,33	149	6,19	426	6,81
	6,000	136	12,50	132	6,82	268	9,70
	7,000	38	15,79	24	12,5	62	14,52
RÖ; +K; +K	0	888	0,00	460	0,00	1348	0,00
	2,000	233	2,58	32	3,13	256	2,64
	3,000	108	6,48	39	5,13	147	6,12
	4,000	87	8,05	43	16,28	130	10,77

Tabelle XII - (b)

Statistik zu Tab. XII - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

PROBITANALYSE

Stamm	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
+K	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z^b = 2,431 + 0,353x^c$ $Z = 2,364 + 0,406x$	50,690 1 46,580 1	1,890 2 4,074 2
RÖ ₁₄₀	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,896 + 0,097x$ $Z = 2,428 + 0,155x$	10,412 1 15,343 1	2,515 1 1,102 1
+S	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,504 + 0,367x$ $Z = 2,608 + 0,366x$	46,646 1 22,028 1	0,982 2 0,271 2
RÖ; +K; RÖ	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,125 + 0,284x$ $Z = 2,286 + 0,222x$	59,808 1 18,896 1	1,194 4 1,314 4
RÖ; +K	Ohne Coffein Mit Coffein	$Z = 2,503 + 0,295x$ $Z = 2,046 + 0,485x$	6,206 1 4,210 1	0,316 1 0,258 1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kR

Tabelle XII - (b), Fortsetzung

Statistik zu Tab. XII - (a)

Transformation der Dosis-Effekt-Kurven in Probit-Geraden mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Beurteilung der Linearität mittels Probitanalyse.

PROBITANALYSE - Zusammenfassung (ohne + mit Coffein)

Stamm	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
+K		$Z^b = 2,402 + 0,377x^c$	93,587 1	0,384 2
RÖI ₄₀		$Z = 2,732 + 0,120x$	26,641 1	3,381 1
+S		$Z = 2,530 + 0,362x$	60,886 1	1,325 2
RÖ; +K; +K		$Z = 2,382 + 0,348x$	10,711 1	0,053 1
RÖ; +K; RÖ		$Z = 2,162 + 0,262x$	81,891 1	0,870 4
Gemeinsame Dosis-Effekt-Beziehung (für die Stämme +K, RÖI ₄₀ , RÖ; +K; RÖ und RÖ; +K; +K)				
		$Z = 2,532 + 0,366x$	243,061 1	80,621 14

a, FG, Freiheitsgrad

b, Z, Häufigkeit induzierter X-Chromosomen-Verlust in Probit-Einheiten

c, x, Dosis in kR

Tabelle XII - (b), (Fortsetzung)

Statistik zu Tab. XII - (a)

Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein) und zwischen den Stämmen mittels Kovarianzanalyse.

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen

			Regressions- koeffizient χ^2	FG	Experimental- Punkte χ^2	FG
+K						
RÖI ₄₀	Ohne C	vs. Mit C	0,434	1	0,211	1
+S	Ohne C	vs. Mit C	1,394	1	1,282	1
RÖ; +K; RÖ	Ohne C	vs. Mit C	0,013	1	1,672	1
RÖ; +K; +K	Ohne C	vs. Mit C	0,952	1	1,158	1
	Ohne C	vs. Mit C	0,512	1	0,717	1
+K	vs. RÖI ₄₀		31,989	1	19,313	1
+K	vs. RÖ; +K; RÖ		5,540	1	46,769	1
+K	vs. RÖ; +K; +K		0,065	1	0,965	1
+K	vs. +S		0,063	1	3,136	1
+S	vs. RÖ; +K; +K		0,015	1	3,383	1
RÖI ₄₀	vs. RÖ; +K; RÖ		14,644	1	4,453	1
RÖI ₄₀	vs. RÖ; +K; +K		4,381	1	11,064	1
RÖ; +K; RÖ	vs. RÖ; +K; +K		0,602	1	21,834	1

a, FG, Freiheitsgrad

Tabelle XIII - (a)

Der Einfluss von Coffein-Vorbehandlung (Verfüttern über 2 Tage) auf die Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten der Stämme +K; RÖI₄₀ und RÖ; +K; +K mit verschiedenen Dosen.

Stamm	Dosis in kR	Zuckerwasser		Zuckerwasser + Coffein		Zusammenfassung	
		Anzahl unter- suchter X- Chromosomen N	Letal X- Chromosomen in % von N	Anzahl unter- suchter X- Chromosomen N	Letal X- Chromosomen in % von N	Anzahl unter- suchter X- Chromosomen N	Letal X- Chromosomen in % von N
+K	0 2,890	356 400	0,00 9,75	397 197	0,00 8,63	753 597	0,00 9,40
RÖ; +K; +K	0 2,000 3,000 4,000	66 106 31 15	0,00 6,60 9,7 13	35 32 7 21	0,00 9,4 14 14	101 138 38 36	0,00 7,3 10,5 13,9
RÖI ₄₀	0 4,000 6,000 8,000	440 424 1315 286	0,23 4,48 5,25 5,07	418 365 551 183	0,48 3,29 6,72 8,20	858 789 1866 479	0,35 3,93 5,68 6,26

Tabelle XIII - (b)

Statistik zu Tab. XIII - (a)

Die lineare Regressionen der Dosis-Effekt-Kurven mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung. Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen (ohne und mit Coffein)

LINEARE REGRESSIONEN

Stamm	Vorbehandlung	Regressionsgleichung	Regression- χ^2 FG ^a	Linearität χ^2 FG
RÖI ₄₀	Ohne Coffein	$y^b = 0,863 + 0,647x^c$	14,658	1
	Mit Coffein	$y = 0,194 + 0,996x$	34,701	1
				2
				2

Zusammenfassung (ohne + mit Coffein)

$$Y = 0,623 + 0,767x$$

$$0,530$$

$$2$$

KOVARIANZANALYSE

Verglichene Regressionen		Regressions- koeffizient χ^2 FG	Experimentals- Punkte χ^2 FG
Ohne C	vs. Mit C	2,127	1
			1,627
			1

a, FG, Freiheitsgrad

b, Y, Häufigkeit rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren

c, x, Dosis in kr

Tabelle XIV

Induktion von rezessiven, geschlechtsgebundenen Letalfaktoren durch Röntgenbestrahlung von unreifen Oozyten des Stammes RÖ; +K; RÖ mit verschiedenen Dosen

Die lineare Regression der Dosis-Effekt-Kurve mit Charakterisierung durch die Regressionsgleichung

Dosis in kR	Anzahl untersuchter X-Chromosomen N	Letal X-Chromosomen in % von N
2	711	3,80
4	2105	8,56
6	549	13,11
8	532	15,79

LINEARE REGRESSION

Regressionsgleichung	Regression χ^2 FGa	Linearität χ^2 FG
$y^b = 0,200 + 2,025x^c$	82,013 1	1,216 2

a, FG, Freiheitsgrad
b, y, Häufigkeit rezessiver, geschlechtsgebundener Letalfaktoren
c, x, Dosis in kR

VIII. Anhang

Liste I

1. Die mutagene Wirkung des Coffein

A. Verfüttern an Männchen B. Verfüttern an Weibchen C. Verfüttern an Larve
D. Injektion an Männchen

Behandelte Keimzell- Stadien	% Coffein Konzentra- tion	Untersuchte Mutationen	Gameten		Mit Coffein Untersucht	% Mutiert	P	Zitat Nr.
			Ohne Coffein	Gameten % Mutiert				
Alle Spermato- genese Stadien	0,19 A	rez.geschl. geb. Letal- faktoren	4411	0,14	5830	0,70	$\approx 0,001$	(6)
	D				5695	0,60	$\approx 0,001$	
	A			0,14	25668	0,22	$> 0,05$	(15)
Spermien	0,5 D		1438	0,23	1146	0,26	$> 0,05$	(129)
	C		2984	0,20	8657	0,19	$> 0,05$	
	1,0 C		4420	0,32	774	2,48	$< 10^{-10}$	(84)
Alle Oogenese Stadien	0,19 B	X-Loss	48037	0,013	12689	0,19	$< 10^{-10}$	(15)
	C				11233	0,11	$< 10^{-7}$	
	1,0 C		84143	0,25	80934	0,42	$< 10^{-10}$	(84)
	2,0 B		127653	0,026	11730	0,04	$> 0,05$	(9)
	0,12 C				15899	0,04	$> 0,05$	
	0,5 C		16552	0,14	23155	0,41	$< 10^{-6}$	(130)
	0,19 B	X-Gain	69425	0,006	16061	0,00		(15)
	C				11412	0,009	$> 0,05$	
	1,0 C		84143	0,19	80934	0,08	$< 10^{-6}$	(84)
	2,0 B		139919	0,01	12871	0,03	$> 0,05$	(9)
	0,12 C				17977	0,02	$> 0,05$	
	0,5 C		16552	0,05	23155	0,12	$> 0,05$	(130)

1. Die mutagene Wirkung des Coffein (Fortsetzung)

Behandelte Keimzell Stadien	% Coffein Konzentration	Untersuchte Mutationen	Ohne Coffein		Gameten		P	Zitat Nr.
			Untersucht	% Mutiert	Untersucht	% Mutiert		
ROD - X Männchen								
Alle Spermato-genese Stadien	0,12 A	X-Loss	11337	0,14	100634	0,13	> 0,05	(67)
	0,19 C		204267	0,065	11569	0,129	≈ 0,005	(15)
	2,0 A		97687	0,105	40131	0,14	> 0,05	(9)
	0,12 C				17464	0,09	> 0,05	
	0,12 A	X-Gain	11337	0,15	100634	0,26	≈ 0,02	(67)
	0,10 C		271281	0,063	15468	0,026	> 0,05	(15)
	2,0 A		106487	0,017	44720	0,02	> 0,05	(9)
	0,12 C				19560	0,03	> 0,05	
RING - X Männchen								
Alle Spermato-genese Stadien	0,12 A	X-Loss	12879	0,94	14305	1,43	≈ 0,001	(68)
	C		3040	1,43	2014	2,09	> 0,05	
	0,19 C		8587	0,375	9699	0,01	≈ 0,01	(15)
	0,5 C		15775	0,80	27572	1,60	< 10 ⁻¹⁰	(130)
	0,12 A	X-Gain	12879	0,28	14305	0,49	0,005	(68)
	C		3737	0,08	2156	1,15	< 10 ⁻⁹	
	0,12 C		10124	0,276	11067	0,135	≈ 0,03	(15)
	0,5 C		15775	0,18	27572	0,18	≈ 0,3	(130)

.. Die Wechselwirkung zwischen Coffein und Röntgenbestrahlung
(das Coffein an Weibchen und die Bestrahlung an Männchen (2000 R) verabfolgt wurden)

B. Verfüttern an Weibchen E. Injektion an Weibchen

B. Verfütern an Weibchen									
Behandelte Keimzell Stadien	% Coffein Konzentra- tion	Untersuchte Mutationen	Ohne Coffein		Mit Coffein		P	Zitat Nr.	
			Untersucht	% Mutiert	Untersucht	% Mutiert			
Oozyten Stadien	0,15 0,2 1,0 0,2 1,0	E B B B B	7554 1793 511 267	47,68 56,2 2,56 0,65	5776 1528 677 2413 620 2401	55,08 53,9 62,4 3,99 1,0 1,41 1,86	$< 10^{-10}$ $\approx 0,0005$ $\approx 0,2$ $\approx 0,003$ $\approx 0,2$ $\approx 0,2$	(62) (131) (131)	
	0,2 0,2	B B	5919 11024	4,60 8,31	5788 10059	5,74 8,18	$< 0,05$ $> 0,1$	(64)	
ROD - X Männchen									
Oozyten Stadien	0,2	B	6105 12732	1,6 2,7	18305 23358	2,4 4,7	$< 0,01$ $< 0,001$	(62)	
	0,15	E	6105 3520	0,37 1,13	8305 1507	0,58 1,52	$< 0,01$ $< 0,01$	(63)	
RING - X Männchen									
Oozyten Stadien	0,2	B	8029 5283	1,7 2,8	6142 7329	2,3 4,3	$< 0,01$ $< 0,001$	(63)	
	0,2	B	2552 3513	4,2 6,64	1377 3736	3,7 5,41	$\approx 0,9$ $< 0,05$	(63) (64)	
	0,2	B	3992	3,53	3859	2,63	$< 0,05$	(64)	
	0,2	B	4158	1,99	4985	1,87	$\geq 0,1$	(64)	

Liste II

Die verwendeten Mutanten

Symbol	Mutation	Locus	Phänotyp
ac	achete	I 0,0	Posterior-dorsozentral borstenlos
sc	scute	I 0,0	Borstenzahl auf dem Scutellum verändert
sc ⁸	scute 8	I 0,0	Borstenzahl auf dem Scutellum verändert
sc ^{S1}	scute of Sinitskaya	I 0,0	Borstenzahl auf dem Scutellum verändert
y	yellow	I 0,0	Körperfarbe gelb, Haar und Borsten braun mit gelben Spitzen
pn	prune	I 0,8	Augenfarbe bräunlich, purpur
w ^a	white-apricot	I 1,5	Augenfarbe schwach gelblich
v	vermillion	I 33,0	Augenfarbe leuchtend hellrot, Ocellen farblos
f	forked	I 56,7	Borsten verkürzt und verdickt, am Ende gespalten oder geknickt
B	Bar	I 57,0	Augenform bandförmig (B/B), nierenförmig (B/+)
B ^S	Bar of Stone	I 57,0	extreme Ausbildung von Bar
car	carnation	I 62,5	Augenfarbe dunkel, rubinrot
al ²	aristaleless 2	II 0,01	starke Reduzierung der Aristae
ds ^{33k}	dachsous 33 k	II 0,3	Flügel kleiner, aber breiter als +
Cy	Curly	II 6,1	Flügel nach vorne aufgebogen, Cy/Cy letal
dp	dumpy	II 13,0	Flügel an den Enden sind schräg
b	black	II 48,5	Schwarzes Pigment auf dem Körper, den Tarsen und entlang den Flügeladern
cn ²	cinnabar 2	II 57,5	Augenfarbe etwas leuchtender als +, Ocellen blass

Die verwandelten Mutanten (Fortsetzung)

Symbole	Mutation	Locus	Phänotyp
bw	brown	II 104,5	Augenfarbe bräunlich, fahler als +
bw ^{V1}	brown-Variagated 1	II 104,5	Augenfarbe bräunlich, fahler als +, bw ^{V1} /bw ^{V1} letal (Synonym: Plum)
sp ²	speck 2	II 107,0	dunkle Flecken auf den Flügelansätzen, Körperfarbe dunkler als +
Sb	Stubble	III 58,3	Borsten verdickt, etwa halb so lang wie +, Sb/Sb letal
Ubx ¹³⁰	Ultrabithorax	III 58,8	Halteren doppelt so groß wie +, mit Haar oder mehreren, Ubx ¹³⁰ /Ubx ¹³⁰ letal
e ^S	ebony-sooty	III 70,7	Körperfarbe sehr dunkel
ca	claret	III 100,7	Augenfarbe rubinrot
spa ^{pol}	sparkling-polliert	IV	Augen glänzend, kleiner als +
M-5 = s ^{1L} sc ^{8R} In(1) _{sc} + In(1) _S , sc ^{S1} sc ^{S1} w ¹ U	Inversion (1) scute of Siniskaya 1 Left scute 8 Right + Inversion (1) of Sinitskaya, scute of Siniskaya 1, scute 8, white- apricot, Bar		Balancer für Chromosom 1
SM1 = In(2LR)SM1, al2 Cy cn2 sp2	Inversion (2LR) Second Multiple 1, aristales 2, In(2LR)Cy, cinn- bar 2, speck 2		Balancer für Chromosom 2
In(2LR)bw ^{V1} dp b bw ^{V1} ds ^{33k}	Inversion (2LR) brown, Varigated 1, dumpy, black, brown-Varigated 1, dachwous 33k		

Die verwendeten Mutanten (Fortsetzung)

Symbol	Mutation	Locus	Phänotyp
TM2 = In(3LR)Ubx ¹³⁰ es	Inversion (3LR) Third Multiple 2, Ultrathorax 130, ebony-sooty		Balancer für Chromosom 3
In(3R)C Sb	Dominanter crossing over suppressor, Stubble		Unterdrückt Austausch in 3R, Balancer für Chromosom 3
In(1)EN	Inversion (1) Entire		
C(1)DX	Compound (1) Double X		
C(1)RA	Compound (1) Reversed Acrocentric		

Danksagung

Ich danke allen Mitarbeitern des Instituts für Genetik der Freien Universität Berlin, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben, insbesondere Herrn Prof. Dr. H. LÜERS, Herrn Prof. Dr. H. NÖTHEL und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe "Strahlen-genetik".

Mein Dank gilt auch dem Deutschen Akademischen Austauschdienst und der ägyptischen Regierung für ihre finanzielle Unterstützung.

Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen
Akademischen Austauschdienstes

Lebenslauf

27. 11. 1940	in Alexandria/Ägypten geboren
Herbst 1947	Eintritt in die Grundschule
Herbst 1953	Eintritt in die Mittelschule
Herbst 1956	Eintritt in die Oberschule
Juli 1960	Abitur, anschließend, Immatrikulation an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität von Alexandria
Juni 1964	B. Sc. in Genetik, Alexandria- Universität
Oktober 1964	Ernennung zum Wissenschaftlichen Assistenten an der Abteilung für Genetik der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität von Assiut
Mai 1969	M. Sc. in Genetik, Assiut-Universität
April 1972	Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes und der ägyptischen Regierung
Oktober 1972	Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Fach Biologie. Beginn der Doktorarbeit im Institut für Genetik der Freien Universität Berlin

Ich bin seit 1969 verheiratet und
habe 2 Kinder.



